

**DIE IN-VITRO-HISTAMINFREISETZUNG AUS
BASOPHILEN LEUKOZYTEN
DURCH BIENEN- UND WESPENGIFT**

JOHANNA WIELGOSCH

1986

*Diss
elfmünchen*

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco)

Die in-vitro-Histaminfreisetzung
aus basophilen Leukozyten
durch Bienen- und Wespengift

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in
der gesamten Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Wielgosch
aus Schnuttenbach

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.Dr. J. Ring

Mitberichterstatter : Prof.Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco

Dekan : Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.86

Inhaltsverzeichnis	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. PATIENTEN, METHODEN	4
1. Patienten, Normalpersonen	4
1.1. Allgemeines	4
1.2. Einteilung der Patienten	4
1.2.1. Gruppen verschiedener Sensibilisierung	4
1.2.2. Altersverteilung	5
1.2.3. Geschlechtsverteilung	5
1.2.4. Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion	6
1.2.5. Abstand zwischen letztem anaphylaktischen Ereignis und Untersuchung	6
1.2.6. Prick-Schwellentest	7
1.2.7. Gruppen verschiedener RAST-Klassen	8
1.2.8. Einteilung in Atopiker und Nicht-Atopiker	9
1.2.9. Normalpersonen	9
2. Testverfahren	11
2.1. Histamin-Freisetzungstest	11
2.2. Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST)	13
2.3. Prick-Schwellentest	13
3. Statistische Auswertung	14
C. ERGEBNISSE	15
1. Stimulation der basophilen Leukozyten von Normalpersonen mit Bienen- und Wespengift	15
2. Histaminfreisetzung bei Insektengift-Allergikern	17
2.1. Bienengift-Allergiker	17
2.2. Wespengift-Allergiker	19
2.3. Allergie gegen Bienen- und Wespengift	21
3. Unterschied im HF-Test von Insektengift-Allergikern und Normalpersonen	23
3.1. Vergleich von Bienengift-Allergikern mit Normalpersonen	23
3.2. Vergleich von Wespengift-Allergikern mit Normalpersonen	25
4. Negative Histamin-Freisetzungs-Tests	26
4.1. Normalpersonen	26
4.2. Stimulation der Leukozyten von Insektengift-Allergikern mit Bienengift	27
4.3. Stimulation der Leukozyten von Insektengift-Allergikern mit Wespengift	29

	Seite
5. Positiver Histamin-Freisetzungs-Test	31
5.1. Bienengift-Allergiker	31
5.2. Wespengift-Allergiker	31
6. Vergleich der HF-Raten zwischen Bienengift- und Wespengift-Allergikern	34
6.1. Stimulation mit Bienengift	34
6.2. Stimulation mit Wespengift	36
7. Vergleich der Histaminfreisetzung mit RAST, Prick und Schweregrad	38
7.1. Histaminfreisetzung bei Bienengift-Allergikern mit positivem RAST auf ausschließlich Bienengift	38
7.2. Histaminfreisetzung bei Wespengift-Allergikern mit positivem RAST auf ausschließlich Wespengift	39
7.3. Korrelation zwischen Histaminfreisetzung und RAST	40
7.4. Korrelation zwischen Histaminfreisetzung und Prick-Test bzw. Schweregrad	40
8. Einfluß des Abstandes zwischen letztem anaphylaktischen Ereignis nach Insektenstich und Untersuchung	42
9. Atopie und Insektengift-Allergie	44
D. DISKUSSION	47
1. Mechanismus der Insektengift-induzierten Histaminfreisetzung	48
2. Atopie und Insektengift-Allergie	55
3. Praktische Bedeutung des Histamin-Freisetzungs-Tests	57
E. ZUSAMMENFASSUNG	60
F. LITERATUR	61
G. Danksagung	
H. Lebenslauf	

Abkürzungen:

HF	Histaminfreisetzung
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
sIgE	spezifische Immunglobuline der Klasse E
K	Konzentration
U	Unit
n	Anzahl
BG	Bienengift
WG	Wespengift
MW	Mittelwert
mFMW	mittlerer Fehler des Mittelwerts
Abb	Abbildung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0111

A. EINLEITUNG

Bienengift und Wespengift sind Allergene, die zu systemischen Reaktionen führen können. Diese Reaktionen sind in der Regel durch IgE-Antikörper vermittelt (32, 34, 39, 49, 72, 74, 76, 92, 101, 103). Das klinische Bild zeigt sich innerhalb von Minuten nach dem Insektenstich, entweder als große Lokalreaktion oder als bedrohliche Allgemeinreaktion mit generalisierter Urtikaria, Quincke-Ödem, Atemnot, Schock oder Kreislaufstillstand (4, 15, 16, 24, 29, 38, 59, 69, 71, 104). Die von der Insekten-Allergie betroffenen Personen sind dabei vital gefährdet. Die Mortalitätsrate für Insektenstiche wird in der Schweiz mit 3 - 4 Personen/Jahr (96) und in den USA mit ca. 50 Todesfällen pro Jahr (26, 71, 90, 97) angegeben. Schätzungen über die Häufigkeit von Insektengift-Allergien reichen von 0,1 - 4 % (5, 47, 71, 96) bis zu 25 % der normalen Bevölkerung (4, 17, 62).

Die weite Verbreitung und Häufigkeit der Insektengift-Allergie und ihre Lebensbedrohlichkeit für den Patienten bewirkte, daß sich viele Arbeitsgruppen um geeignete Methoden zur Diagnose- bzw. Indikationsstellung für eine Hyposensibilisierungsbehandlung bemühten.

Häufig angewandt wird die Kombination von Anamnese, Hauttest und RAST (1, 4, 6, 7, 16, 30, 44, 53, 54, 59, 77, 91, 96, 97); jedoch wird die Zuverlässigkeit der einzelnen Parameter sehr unterschiedlich beurteilt.

Bei der Anamneseerhebung kann es häufig schwierig sein, die allergischen Symptome als solche zu objektivieren. So beschreiben z.B. Patienten, die zur Aggravation neigen, Hyperventilation als Atemnot. Auch können in vielen Fällen die Patienten nicht mit Sicherheit Auskunft über das verursachende Insekt geben (59). Der Hauttest, von vielen Autoren als aussagekräftiges Hilfsmittel zur Diagnose

genannt (2, 6, 20, 44, 61, 71, 91), wird von anderen nur als bedingt geeignet eingestuft (40, 54, 57, 60, 98). Auch bei der Bestimmung der insektengiftspezifischen IgE-Antikörper (sIgE) reicht die Einschätzung der Brauchbarkeit von "optimal" (40, 41) bis "nicht zuverlässig" (2, 14, 61, 98).

Die Stich-Provokation wird als Diagnostikum nur von wenigen Autoren empfohlen (59, 60), da sie immer die Risiken der Sensibilisierung und des anaphylaktischen Schocks beinhaltet.

Neben den genannten Methoden gewinnt die in-vitro-Histamin-Freisetzung (HF) an Bedeutung. Mit diesem Test ist es möglich, die Menge des aus peripheren Basophilen freigesetzten Histamins zu bestimmen (11, 12, 68). Die Messung der allergeninduzierten Histaminausschüttung gewährt eine gute Einschätzung des aktuellen Sensibilisierungsgrades des Patienten. So fanden Wegner et al. (105) bei einer Studie mit asthmatischen Kindern nicht nur eine gute Übereinstimmung des Histamin-Freisetzungstests mit den positiven Ergebnissen des Bronchial-Provokationstests bei Hausstaubmilben-Allergie. Es konnten mit dem Histamin-Freisetzungstest auch Voraussagen der negativen Ergebnisse gemacht werden: Kinder mit positivem bronchialen Provokationstest hatten eine hohe in-vitro-Histaminfreisetzung, die mit niedriger in-vitro-Histaminfreisetzung reagierten auch bei der inhalativen Provokation nicht mit Bronchokonstriktion. Auch bei Pollen- und Schimmelpilzallergikern fand sich eine gute Korrelation zwischen Histaminfreisetzung einerseits und Anamnese, Hauttest und sIgE-Titer (RAST) im Serum andererseits (58, 68, 101, 102).

Die in-vitro-Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten durch Bienen- und Wespengift ist Inhalt dieser Arbeit. Es wurde untersucht, ob ein Unterschied im Histaminfreisetzungstest zwischen Normalpersonen und Insekten-Allergikern bzw. zwischen Bienen- und Wespengift-Allergikern besteht, und ob die Wirkung der verschiedenen Gifte auf basophile Leukozyten vergleichbar ist. Versucht wurde auch, Normwerte zu definieren bzw. Grenzwerte in der Histaminfreisetzung zu finden, die eindeutig zwischen Allergikern und Nicht-Allergikern unterscheiden lassen. Weiterhin wurde geprüft, ob sich zwischen Histaminfreisetzungstest und Hauttest bzw. RAST oder Schweregrad der Anaphylaxie eine Korrelation ergibt. Außerdem wurde die Histaminfreisetzung von Atopikern und Nicht-Atopikern verglichen.

B. PATIENTEN, METHODEN

1. Patienten, Normalpersonen

1.1. Allgemeines

Erfasst wurden 148 Patienten mit Insektengift-Allergie, die sich in den Jahren 1980 bis 1983 in der Dermatologischen Universitätsklinik München mit der Verdachtsdiagnose "Insektengift-Allergie" vorstellten. Als Kontrollgruppe dienten 18 Normalpersonen (s.Seite 9 und 15 zur Definition).

1.2. Einteilung der Patienten

1.2.1. Gruppen verschiedener Sensibilisierung

Allergie gegen	Anzahl der Patienten	Anzahl der HF-Test
Bienengift	65	73 (45) x)
Wespengift	71	77 (44)
Bienen- und Wespengift	12	13 (8)

Die Zuteilung der Patienten in die Gruppen verschiedener Sensibilisierung erfolgt nach Anamnese, RAST-Klasse und Hauttest-Ergebnissen:

Patienten, die in dem nach Urbanek modifizierten Schema (s. Tab.1) zwei oder mehr Punkte hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Die sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift sensibilisierten Patienten hatten mindestens zwei Punkte für jedes der beiden Gifte. Von einigen Patienten wurden zwei HF-Tests durchgeführt.

x) Die Stimulation der Proben mit der Giftkonzentration IV (= 83 ng/ml) wurde erst nachträglich eingeführt. Die Anzahl der ergänzten Tests ist in der obigen Übersicht in Klammern in der letzten Spalte angegeben.

Tabelle 1: Punkteschema zur Diagnostik der Insektengift-
Allergie.
Modif. nach Urbanek, zitiert aus (71).

Punkte	0	1	2
Anamnese	Ø oder nur lokal	leichte syst. Reaktion (Grad I)	schwere syst. Reaktion (Grad II-IV)
Hauttest	Ø	Prick: 100 µg/ml I.c. ≥ 0,1 µg/ml	Prick: 10 µg/ml I.c. ≥ 0,01 µg/ml
RAST	0	1	2-4

1.2.2. Altersverteilung

Die Untersuchung umfaßt Patienten im Alter von 2 bis 72 Jahren.

Allergie gegen:	n	0-25 Jahre	26-50 Jahre	> 50 Jahre	Durchschnittsalter Jahre
Bienengift	65	22	32	11	34,7
Wespengift	71	14	42	15	37,2
Bienen- und Wespengift	12	4	6	2	35,5

1.2.3. Geschlechtsverteilung

76 der Patienten waren männlich, 72 weiblich.

Allergie gegen:	n	männlich	weiblich
Bienengift	65	44	21
Wespengift	71	26	45
Bienen- und Wespengift	12	6	6

1.2.4. Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion

Bei 33 Patienten waren anamnestisch Reaktionen vom Schweregrad I (s.Tab.2) aufgetreten, sie hatten ausschließlich Hautsymptome. 65 Patienten hatten zusätzlich Übelkeit, Atemnot, Tachycardie und Blutdruckabfall (Schweregrad II). Bei 36 Patienten war es zum Schock gekommen, bei einem Patienten mit Kreislaufstillstand (Schweregrad III und IV). 12 Patienten konnten nach der Anamnese nicht eindeutig eingeordnet werden.

Tabelle 2: Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen; nach Ring und Meßmer (71), maßgebend ist jeweils die schwerste Symptomatik

Grad	Haut	Magen-Darm	Respiration	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Urtikaria Flush	---	---	---
II	"	Nausea	Dyspnoe	Tachycardie ($\Delta > 20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta > 20 \text{ mmHg syst.}$)
III	"	Erbrechen Defäkation	Broncho- spasmus Zyanose	Schock Bewußtlosigkeit
IV	"	"	Atem- stillstand	Kreislauf- stillstand

1.2.5. Abstand zwischen letztem anaphylaktischen Ereignis und Untersuchung

Um den Einfluß der Zeit auf die diagnostischen Parameter zu erfassen, wurden die Patienten in Gruppen mit gleichem zeitlichem Abstand zwischen dem letzten anaphylaktischen Ereignis und der Untersuchung eingeteilt.

Tabelle 3: Zeitlicher Abstand zwischen letztem anaphylaktischen Ereignis und Untersuchung

Abstand in Monaten	Gruppe	Bienengift-Allergiker	Wespengift-Allergiker
≤ 3	1	10	10
> 3 bis 6	2	7	15
> 6 bis 12	3	14	7
>12 bis 24	4	6	10
> 24	5	8	10

1.2.6. Prick-Schwellentest

Die Hauttests wurden nach dem Schema der Endpunkt-Titration mit Giftextrakten durchgeführt (77). Dabei wurde im Prick-Test mit 0,01 µg/ml begonnen und die Konzentration bis 100 µg/ml gesteigert; bei negativem Ausfall wurde intracutan mit 1 µg/ml getestet.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach positivem Endpunkt im Hauttest

Allergie gegen:	Bienengift n = 65	Wespengift n = 71	Bienen- und Wespengift n = 12	
Positiver Endpunkt im Hauttest µg/ml	%	%	Bienengift %	Wespengift %
100	28	34	37	55
10	38	32	0	0
1	6	20	9	18
0,1	3	6	0	9
0,01	1	1	9	0
negativ	5	1	27	0
=====				
Intracutan-Test 1,0 µg/ml	5	3	-	-
=====				
Pat. ohne Hauttest	14	3	18	18

1.2.7. Gruppen verschiedener RAST-Klassen

Die bienengift- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper im Serum wurden mittels RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test) gemessen. Die Ergebnisse wurden semi-quantitativ nach Klassen angegeben (40, 71):

Tabelle 5: Beurteilung der bienengift- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörpertiter

U/ml	RAST-Klasse	Beurteilung
$\leq 0,35$	0	negativ
$> 0,35 \leq 0,70$	1	gering positiv
$> 0,70 \leq 3,50$	2	positiv in
$> 3,50 \leq 17,50$	3	steigender
$> 17,50$	4	Konzentration

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach RAST-Klassen

Allergie gegen:	Bienengift n = 65	Wespengift n = 71	Bienen- und Wespengift n = 12	
	%	%	Biene %	Wespe %
RAST-Klasse				
0	8	30	50	41
1	18	17	8	25
2	48	36	26	17
3	23	14	8	17
4	3	3	8	0

1.2.8. Einteilung in Atopiker und Nicht-Atopiker

Die Patienten wurden in Atopiker und Nicht-Atopiker eingeteilt.

Als Atopiker (n = 76) wurden alle Patienten bezeichnet, die in der Eigenanamnese eine oder mehrere der klassischen atopischen Erkrankungen (71, 81) - atopisches Ekzem, allergische Rhinitis oder allergisches Asthma bronchiale - aufwiesen und/oder in der Prick-Hauttestung auf Katzenhaare, Hausstaubmilbe oder Graspollen einfach positiv, also mit einer Quaddel > 3 mm und einem Erythem > 5 mm Durchmesser, reagierten (71). Die genannten Allergene sind die in Mitteleuropa am häufigsten vorkommenden Umweltantigene (75). Über 90 % der mitteleuropäischen Atopiker weisen Sensibilisierungen gegen mindestens eines dieser drei Allergene auf (71). - Die Familienanamnese wurde nicht berücksichtigt, bei der Auflistung in Tab. 7 jedoch mit angegeben.

Nicht-Atopiker (n = 36) haben in der Anamnese keinen Hinweis auf atopische Erkrankungen und waren bei der Prick-Testung auf Katzenhaare, Hausstaubmilbe und Gräserpollen negativ.

Unter "Sonstige" (n = 41) wurden die Patienten aufgelistet, deren Anamnese in Bezug auf Atopie negativ war und bei denen ein Prick-Test mit den oben genannten Umweltallergenen nicht durchgeführt wurde.

1.2.9. Normalpersonen

Die 11 männlichen und 7 weiblichen Personen der Kontrollgruppe hatten in der Anamnese keinen Hinweis auf Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift. Im RAST ließen sich keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Insektengifte nachweisen.

Das Durchschnittsalter war 33 Jahre.

Tabelle 7: Kriterien, nach denen die Patienten der Gruppe der Atopiker zugeordnet wurden.
Die positive Familienanamnese in Bezug auf Atopie wurde als Einteilungskriterium nicht berücksichtigt, der Vollständigkeit halber aber mit aufgeführt.

Allergie gegen:	Bienen-gift	Wespen-gift	Bienen- u. Wespengift	Gesamt n	%
n	28	39	5	72	100,0
Rhinitis allergica	10	8	1	19	26,4
allergisches Asthma	4	1	0	5	6,9
atopisches Ekzem	1	3	2	6	8,3
mindestens einfach positiver Prick-Test					
Katzenhaare	17	18	0	35	48,6
Hausstaubmilbe	16	26	1	43	59,7
Gräserpollen	23	20	2	45	62,5
Familienanamnese positiv	11	19	2	32	44,4

2. Testverfahren

2.1. Histamin-Freisetzungstest

20 ml frisch entnommenes, heparinisiertes Blut wird mit 8 ml 6%igem Macrodex vermischt. Nach 90 Minuten Sedimentation bei Raumtemperatur sind die Erythrozyten von einer Schicht aus Leukozyten, Plasma und Thrombozyten sauber getrennt. Diese obere Schicht wird in Plastikröhrchen umgefüllt und zentrifugiert (10 Min. bei 1200 UpM). Das Sediment wird dann mit TCM-Puffer ^{x)} (pH 7,4 4°C) resuspendiert. Zur Ausschaltung unspezifischer Fluoreszenzen, die z.B. durch Hämoglobin entstehen können, wird die Suspension mit 1 ml Aqua dest. für 1 Sek. einem hypotonen Schock unterworfen. Mit 1 ml 1,8%iger NaCl-Lösung werden wieder isotone Verhältnisse hergestellt. Anschließend werden die Zellen dreimal gewaschen, d.h. resuspendiert in TCM-Puffer (pH 7,4 4°C) und bei 1200 UpM je 10 Minuten lang zentrifugiert.

Die Zellsuspension wird mit TCM-Puffer auf eine Zelldichte von 2 Mio/ml eingestellt. Gleiche Mengen (500 µl) der Suspension werden auf Reagenzröhrchen mit Allergenlösungen von je 100 µl der zu testenden Konzentrationen verteilt (s.Tab.8). Zur Ermittlung des Gesamthistamingehaltes der Zellen wird zu 2 Proben 70%ige Perchlorsäure zugegeben. Als Leerwert dienen Proben mit Zellen in Pufferlösung. Von allen Proben werden Doppelwerte bestimmt. Im Überstand wird Histamin spektrofluorometrisch bestimmt.

Die automatisierte Histaminbestimmung, wie sie von Siragarian entwickelt wurde (zit. in 12), erlaubt die Messung von ca.

x) Zusammensetzung des TCM-Puffers:

3 g Tris (Tris-(hydroxymethyl)aminomethan), 0,3 g KCl, 7 g NaCl, 0,147 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,2 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, in 1000 ml H_2O ; der pH-Wert (7,4) wird mit konzentrierter Salzsäure eingestellt.

40 Proben pro Stunde. Gemessen wird die spezifische Fluoreszenz bei 460 nm nach Anregung bei 355 nm (11, 12, 101, 102, 109). Das gemessene Histamin wird in Prozent des gesamten Histamingehaltes der Zellen angegeben (71, 101, 105, 109).

Histamingehalt (%) =

$$\frac{\text{Experimenteller Wert} - \text{Leerwert}}{\text{Gesamt-Histamin} - \text{Leerwert}} \times 100.$$

Um Verfälschung durch Autofluoreszenz des im Insektengift enthaltenen Histamins zu vermeiden, werden Proben, die nur Gift und Pufferlösung enthalten, mitgemessen. Die hierbei ermittelten Werte werden bei der Berechnung des Histamingehalts berücksichtigt.

Tabelle 8: Allergenkonzentration in den Proben

Zugesetztes Allergen µg/ml	Allergenkonzentration in der Suspension ng/ml	Bezeichnung
0,001	0,17	K I
0,01	1,7	K II
0,1	17,0	K III
0,5	83,0	K IV
1,0	167,0	K V
10,0	1667,0	K VI

Da es bei den Vorversuchen mit der Giftkonzentration VI häufig zur Hämolyse und damit zu nicht verwertbaren Ergebnissen kam, wurden bei den Hauptversuchen nur die niedrigeren Allergenkonzentrationen getestet.

Bei der Bienengiftkonzentration II war in Vorversuchen die Histaminfreisetzung so gering, daß auf die Tests mit Konzentration I verzichtet wurde.

2.2. Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST)

Beim RAST wird das Allergen (z.B. Bienengift, Wespengift) an ein Papierscheibchen als unlösliche Phase gebunden. Die im Serum vorhandenen spez. Antikörper der IgE-Klasse binden sich daran und werden durch radioaktiv markiertes Anti-IgE erkannt (69, 71).

Verwendet wurde Phadebas^R RAST der Firma Pharmacia, Uppsala.

2.3. Prick-Schwellentest

Hier wird ein Tropfen des Allergen-Extraktes (Konzentration s. Punkt 1.2.6.) auf die Haut aufgetragen. Danach wird die Haut mit einer Prick-Lanzette in schrägem Winkel kurz angestochen und angehoben. Nach 15 Min. wird die Testlösung abgewischt und die Reaktion abgelesen (15, 71).

Verwendet wurde Reless^R Bienengift- und Wespengiftprotein der Firma Pharmacia, Uppsala.

3. Statistische Auswertung (23, 31, 82)

Mittelwert ($\bar{x}$):

Summe aller Einzelwerte dividiert durch die Anzahl der Meßergebnisse.

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Standardabweichung:

Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Mittlerer Fehler des Mittelwerts:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Der Student-t-Test wurde angewandt um zu ermitteln, ob zwischen zwei Meßergebnissen ein signifikanter Unterschied besteht.

$$P_{\text{t}} = \frac{x_1 - x_2}{\sqrt{\frac{(s_1)^2}{n_1} + \frac{(s_2)^2}{n_2}}}$$

wobei P unter Beachtung der Freiheitsgrade aus entsprechenden Tabellen ersehen werden kann (82).

Mit der linearen Korrelation wurde geprüft, ob zwischen zwei Merkmalen ein Zusammenhang besteht.

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

C. ERGEBNISSE

1. Stimulation der basophilen Leukozyten von Normalpersonen mit Bienen- und Wespengift

Bei allen 18 Personen der Kontrollgruppe ließen sich im RAST keine spezifischen IgE-Antikörper gegen Bienen- und Wespengift nachweisen. In der Anamnese gab es keine Hinweise auf Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift. Bei 4 Normalpersonen wurde auch bei der höchsten Giftkonzentration kein Histamin freigesetzt. Die höchste Histaminfreisetzung bei einem der 18 Probanden lag bei 33,7 % nach Stimulation mit Wespengift (Konzentration V).

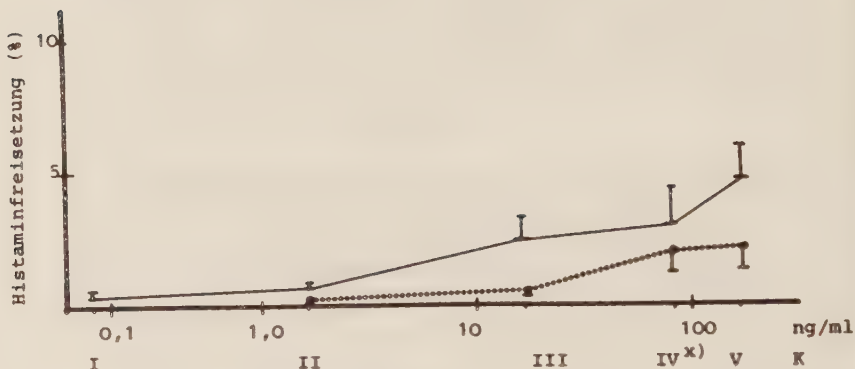
Tabelle 9: Histaminfreisetzung in Prozent bei Leukozyten von Normalpersonen nach Stimulation mit Bienen- und Wespengift

Konzentration	I (0,17 ng/ml) n = 18	II (1,7 ng/ml) n = 18	III (17,0 ng/ml) n = 18	IV (83,0 ng/ml) n = 12	V (167 ng/ml) n = 18
Stimulans:					
Bienengift		0,34 +0,21	0,5 +0,2	2,08 +0,77	2,15 +0,83
Wespengift	0,51 +0,18	0,73 +0,23	2,49 +0,9	2,92 +1,4	5,01 +1,88

Abbildung 1: Histaminfreisetzung aus Leukozyten von Normalpersonen nach Stimulation mit Bienen- oder Wespengift. Dargestellt sind die Mittelwerte + mittl.Fehler der Mittelwerte der Histaminfreisetzungsrates.

---●--- Bienengift (n = 18)

—|— Wespengift (n = 18)



Die statistische Auswertung mit dem Student-t-Test ergab bei Normalpersonen keinen signifikanten Unterschied in der Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Bienen- oder Wespengift.

x) (n = 12)

2. Histaminfreisetzung bei Insektengift-Allergikern

2.1. Bienengift-Allergiker

Bienengift setzte in dieser Gruppe mehr Histamin frei als Wespengift. Bei den Giftkonzentrationen V und IV war der Unterschied mit $P < 0,001$ signifikant; bei III mit $P < 0,01$. Bei der geringsten Giftkonzentration bestand kein signifikanter Unterschied in der Histaminfreisetzung.

Tabelle 10: Histaminfreisetzung bei
Bienengift-Allergikern

Konzentration	II (1,7 ng/ml) n = 73	III (17,0 ng/ml) n = 73	IV (83,0 ng/ml) n = 45	V (167,0 ng/ml) n = 73
Stimulans:				
Bienengift	2,56 ±0,74	9,07 ±1,34	23,1 ±2,92	34,48 ±2,62
Wespengift	2,58 ±0,6	3,05 ±0,61	4,77 ±1,4	11,15 ±1,68

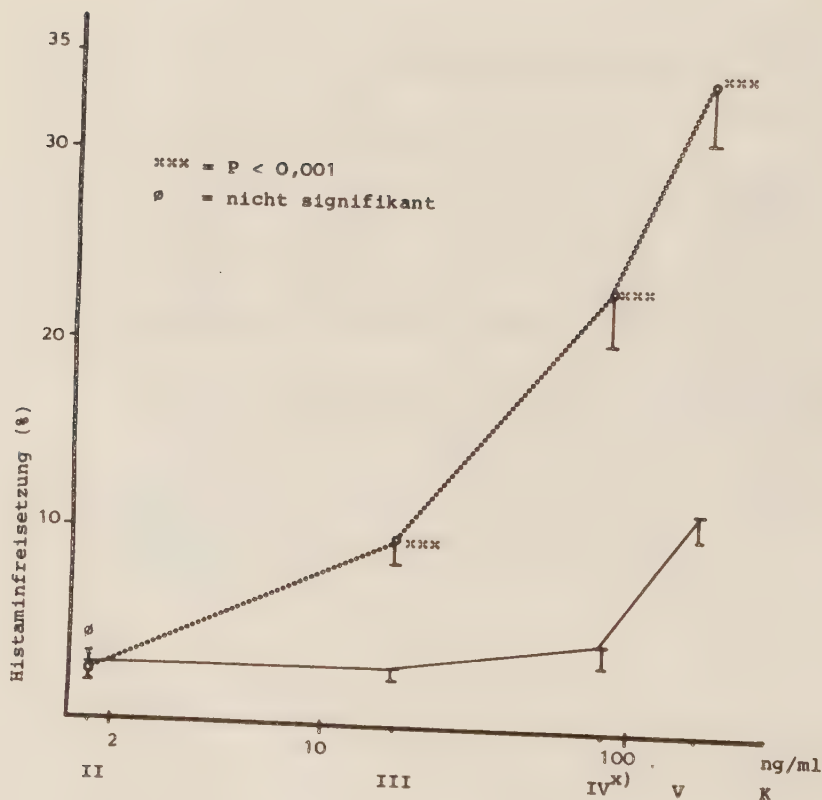
Der höchste Einzelwert nach Stimulation mit Bienengift (Konzentration V) lag bei 81,13%; in einer Probe wurde bei der gleichen Giftkonzentration kein Histamin freigesetzt.

Abbildung 2: Histaminfreisetzung in Prozent bei
Bienengift-Allergikern ($n = 73$)
nach Stimulation mit

--- Bienengift

— I — Wespengift.

Dargestellt sind die Mittelwerte und
mittl. Fehler der Mittelwerte.



x) ($n = 45$)

2.2. Wespengift-Allergiker

Auch in dieser Gruppe wurde durch beide Gifte Histamin freigesetzt. Wespengift setzte hier mehr Histamin frei als Bienengift. Der Unterschied war in allen Konzentrationen signifikant. Bei Konzentration V mit $P < 0,05$, bei Konzentration IV und III mit $P < 0,001$ und bei Konzentration II mit $P < 0,01$.

Tabelle 11: Histaminfreisetzung bei Wespengift-Allergikern

Konzentration	II (1,7 ng/ml) n = 77	III (17,0 ng/ml) n = 77	IV (83,0 ng/ml) n = 44	V (167,0 ng/ml) n = 77
Stimulans:				
Bienengift	0,92 +0,19	3,0 +0,63	5,18 +0,73	12,68 +1,7
Wespengift	1,96 +0,35	8,15 +1,48	14,57 +2,82	19,55 +2,48

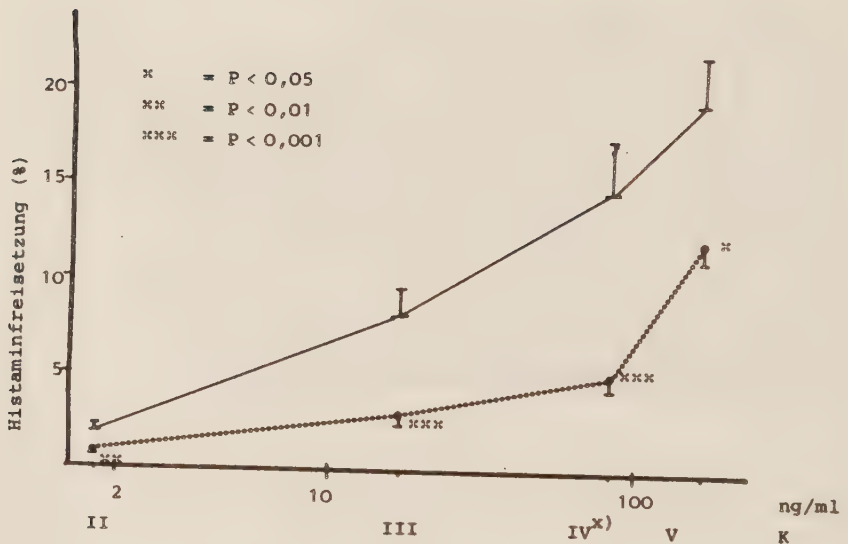
Der höchste Einzelwert nach Stimulation mit Wespengift (Konzentration V) war 77,32%; in 15 Proben wurde bei der gleichen Giftkonzentration kein Histamin freigesetzt.

Abbildung 3: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Wespengift-Allergikern ($n = 77$)
nach Stimulation mit

--- Bienengift

--- Wespengift.

Dargestellt sind die Mittelwerte und
mittl. Fehler der Mittelwerte.



x) ($n = 44$)

2.3. Allergie gegen Bienen- und Wespengift

Bei Personen, die gegen beide Insektengifte allergisch waren, konnte in allen Giftkonzentrationen mit Wespengift mehr Histamin freigesetzt werden als mit Bienengift. Rechnerisch ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 12: Histaminfreisetzung bei Allergie gegen Bienen- und Wespengift

Konzentration	II (1,7 ng/ml) n = 13	III (17,0 ng/ml) n = 13	IV (83,0 ng/ml) n = 8	V (167,0 ng/ml) n = 13
Stimulans:				
Bienengift	0,98 +0,46	2,8 +0,86	14,52 +5,06	13,46 +6,17
Wespengift	7,41 +4,35	14,57 +7,14	19,57 +11,18	19,41 +6,62

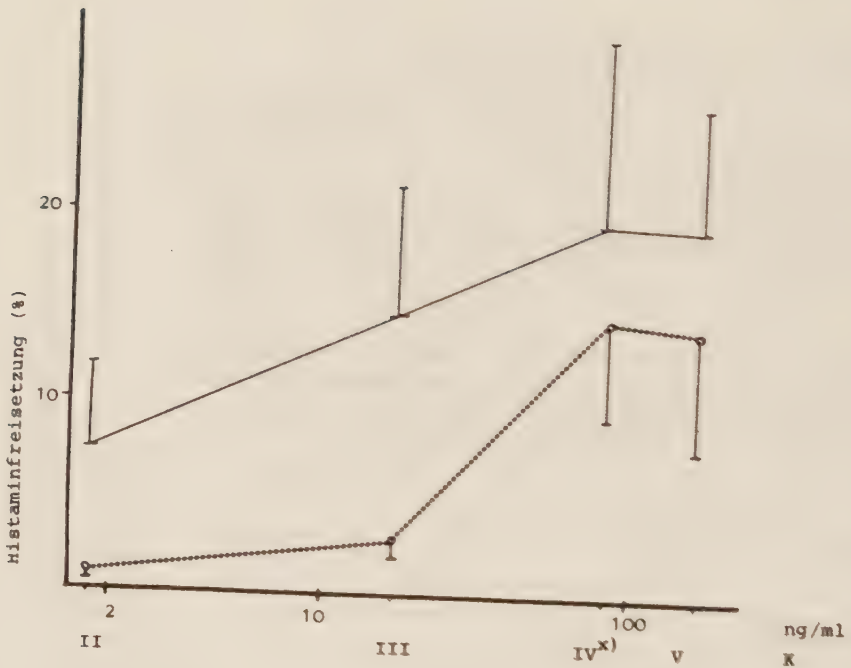
Der höchste Einzelwert nach Stimulation mit Bienengift (Konzentration IV) war 62,33%, mit Wespengift 67,99%; in drei Proben wurde durch Bienen- und Wespengift (Konzentration V) kein Histamin freigesetzt.

Abbildung 4: Histaminfreisetzung in Prozent bei Allergie gegen Bienen- und Wespengift (n = 10) nach Stimulation mit

---○--- Bienengift

—■— Wespengift.

Dargestellt sind die Mittelwerte und mittl.Fehler der Mittelwerte



x) (n = 8)

3. Unterschied im HF-Test von Insektengift-
Allergikern und Normalpersonen

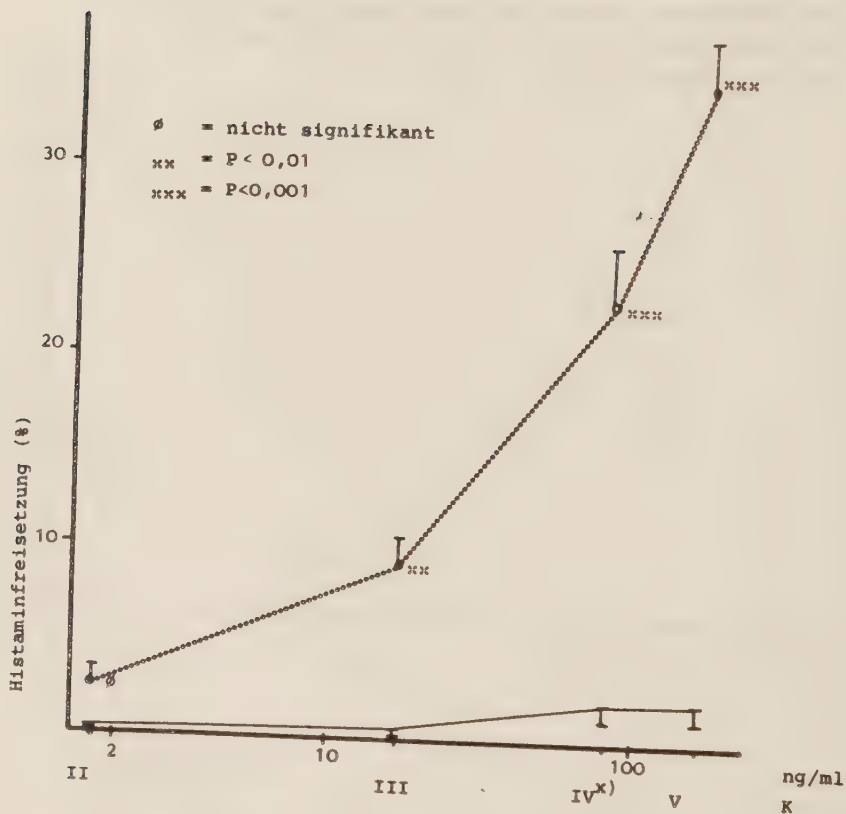
3.1. Vergleich von Bienengift-Allergikern mit
Normalpersonen

Bei dem Vergleich der Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Bienengift zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Konzentrationen V und VI ($P < 0,001$) und bei Konzentration III ($P < 0,01$).

Abbildung 5: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Stimulation mit Bienengift:

Bienengift-Allergiker $\cdots\circ\cdots$ (n = 73)
Normalpersonen $-I-$ (n = 18)

Dargestellt sind die Mittelwerte und
mittl.Fehler der Mittelwerte
(HF-Werte s.Tab. 9 und Tab. 10)



x) (n = 45) Bienengift-Allergiker
(n = 12) Normalpersonen

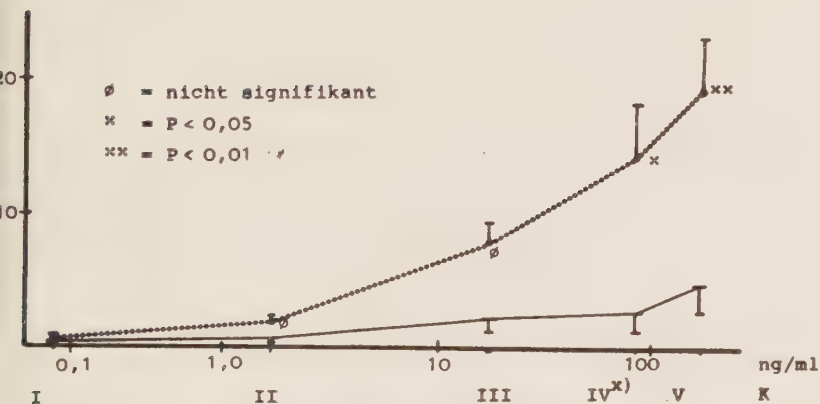
3.2. Vergleich von Wespengift-Allergikern mit Normalpersonen

Die Stimulation mit Wespengift ergab signifikante Unterschiede bei der Konzentration V ($P < 0,01$) und der Konzentration IV ($P < 0,05$). Bei den übrigen Konzentrationen war der Unterschied in der Histaminfreisetzung nicht signifikant.

Abbildung 6: Histaminfreisetzung in Prozent bei Stimulation mit Wespengift: Vergleich zwischen

Wespengift-Allergiker ---○--- (n = 77) und Normalpersonen ---x--- (n = 18)

Dargestellt sind die Mittelwerte und mittl. Fehler der Mittelwerte (HF-Werte s. Tab. 9 und Tab. 11).



x) (n = 44) Wespengift-Allergiker
 (n = 12) Normalpersonen

4. Negative Histamin-Freisetzungs-Tests

4.1. Normalpersonen

Nach Stimulation mit Bienengift der höchsten Konzentration (K V) lag die Histaminfreisetzung bei 89 % der Proben unter 5 %.

Bei der Stimulation mit K IV zeigten 83 % der Proben Histaminfreisetzungswerte unter 5 %.

Bei allen 18 Normalpersonen wurde mit der Bienengiftkonzentration III bzw. II keine Histaminfreisetzung mehr bewirkt.

Wespengift setzte bei 72 % der Proben nach Stimulation mit K V, bei 75 % der Proben mit K IV, bei 89, % der Proben mit K III und bei 100 % der Proben mit K II bzw. K I weniger als 5 % Histamin frei.

Tabelle 13: Histaminfreisetzung in Prozent bei Normalpersonen

Stimulans Konzentration ng/ml	Bienengift				Wespengift				
	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0	I 0,17	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0
n	18	18	12	18	18	18	18	12	18
< 5%	100	100	83	89	100	100	89	75	72
≥ 5% < 10%	-	-	17	5,5	-	-	5,5	17	11
≥ 10% < 20%	-	-	-	5,5	-	-	5,5	8	11
≥ 20% < 30%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 30% < 40%	-	-	-	-	-	-	-	-	6
≥ 40% < 50%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
> 50%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt > 5%	0	0	17	11	0	0	11	25	28

4.2. Stimulation der Leukozyten von Insektengift-Allergikern mit Bienengift

Alle Proben von Bienengiftallergikern setzten nach Stimulation mit Bienengift Histamin frei. Nur 16 % der Proben, die mit K V inkubiert wurden und 27 % der Proben, die mit K IV (Bienengift) inkubiert wurden, zeigten eine Histaminfreisetzung < 5 %.

6 der 71 Wespengiftallergiker zeigten auch nach der Stimulation mit Bienengift in der Konzentration V keine Histaminfreisetzung. Insgesamt gab es bei 34 % der mit dieser Konzentration stimulierten Proben eine Histaminfreisetzung, die weniger als 5 % betrug. Bei K IV setzten schon 59 %, bei K III 90 %, bei K II 96 % der Proben weniger als 5 % Histamin frei.

Bei Patienten, die sowohl gegen Bienen- als auch gegen Wespengift allergisch waren, lag die Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Bienengift in der Konzentration V bei 38,5 %, mit Bienengift K IV bei 25 %, mit K III bei 77 % bei weniger als 5 %. Keine positive Histaminfreisetzung erfolgte in dieser Patientengruppe bei Stimulation mit Bienengift der Konzentration II.

Tabelle 14: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Insektengift-Allergikern
nach Stimulation mit Bienengift

Bienengift- Konzentration ng/ml	Bienengift- Allergiker					Wespengift- Allergiker					Bienen- und Wespengift- Allergiker				
	II	III	IV	V		II	III	IV	V		II	III	IV	V	
	1,7	17,0	83,0	167,0		1,7	17,0	83,0	167,0		1,7	17,0	83,0	167,0	
n	73	73	45	73		77	77	44	77		13	13	8	13	
< 5%	87	56	27	16		96	90	59	34		100	77	25	38,5	
≥ 5% < 10%	8	16	4	3		4	6	30	25		-	23	25	38,5	
≥ 10% < 20%	4	11	22	11		-	3	9	23		-	-	25	-	
≥ 20% < 30%	-	7	16	14		-	-	2	8		-	-	-	23	
≥ 30% < 40%	-	6	9	18		-	-	-	4		-	-	12,5	-	
≥ 40% < 50%	-	4	13	8		-	1	-	4		-	-	12,5	-	
≥ 50%	1	-	9	30		-	-	-	2		-	-	-	-	
Gesamt > 5%	13	44	73	84		4	10	41	66		0	23	75	61,5	

4.3. Stimulation der Leukozyten von Insektengift-
Allergikern mit Wespengift

Sieben Bienengiftallergiker setzten bei der Stimulation mit Wespengift in allen vorgenannten Konzentrationen kein Histamin frei. Insgesamt 45 % setzten nach Inkubation mit Wespengift K V weniger als 5 % Histamin frei. Nach Inkubation mit K IV waren es 71 %, mit K III 71 %, mit K II 86 % und mit K I 92 %, die eine Histaminfreisetzung <5 % zeigten.

Bei den Wespengiftallergikern setzten zwei Proben kein Histamin frei. Kleiner als 5 % war die Histaminfreisetzung bei 35 % der mit K V, 46 % der mit K IV, 69 % der mit K III, 92 % der mit K II und 99 % der mit K I stimulierten Proben.

Bei den gegen Bienen- und Wespengift sensibilisierten Patienten lag die Histaminfreisetzung bei Stimulation mit K V bei 46 %, mit K IV bei 63 %, mit K III bei 62 %, mit K II bei 69 % und bei K I bei 84 % unter 5 %.

Tabelle 15: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Insektengift-Allergikern
nach Stimulation mit Wespengift

Wespengift- Konzentration ng/ml	Bienen- Allergiker					Wespengift- Allergiker					Bienen- und Wespengift- Allergiker				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
	0,17	1,7	17,0	83,0	167,0	0,17	1,7	17,0	83,0	167,0	0,17	1,7	17,0	83,0	167,0
n	73	73	73	45	73	77	77	77	44	77	13	13	13	8	13
< 5%	92	86	71	71	45	99	92	69	46	35	84	69	62	63	45
≥ 5% < 10%	4	7	17	22	18	1	5	10	16	16	8	15	8	-	8
≥ 10% < 20%	3	3	11	5	21	-	3	4	11	13	8	8	15	12	8
≥ 20% < 30%	1	4	-	-	5	-	-	8	9	4	-	-	-	-	8
≥ 30% < 40%	-	-	-	-	4	-	-	5	2	13	-	-	-	-	15
≥ 40% < 50%	-	-	1	-	4	-	-	3	9	6	-	-	-	-	-
> 50%	-	-	-	2	3	-	-	1	7	13	-	8	15	25	15
Gesamt > 5%	8	14	29	29	55	1	8	31	54	65	16	31	38	37	54

5. Positiver Histamin-Freisetzungs-Test ($\geq 5\%$)

5.1. Bienengift-Allergiker

Sowohl Bienen- als Wespengift bewirkte bei Bienengift-Allergikern eine Histaminfreisetzung $> 5\%$ (s. Abb. 7).

5.2. Wespengift-Allergiker

Abgesehen von der höchsten Konzentration bewirkte Wespengift mehr positive HF-Tests als Bienengift (s. Abb. 8).

Abbildung 7: Prozentuale Anzahl der Patienten mit positivem HF ($\geq 5\%$):
Bienen- und Wespengift-Allergiker bei Stimulation mit Bienen- und Wespengift

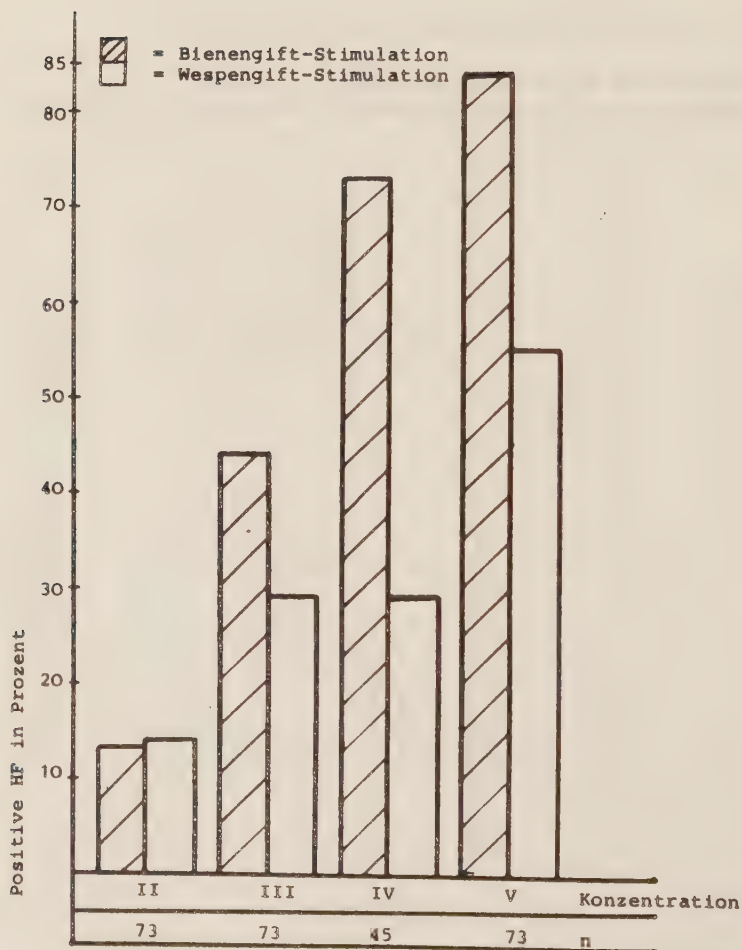
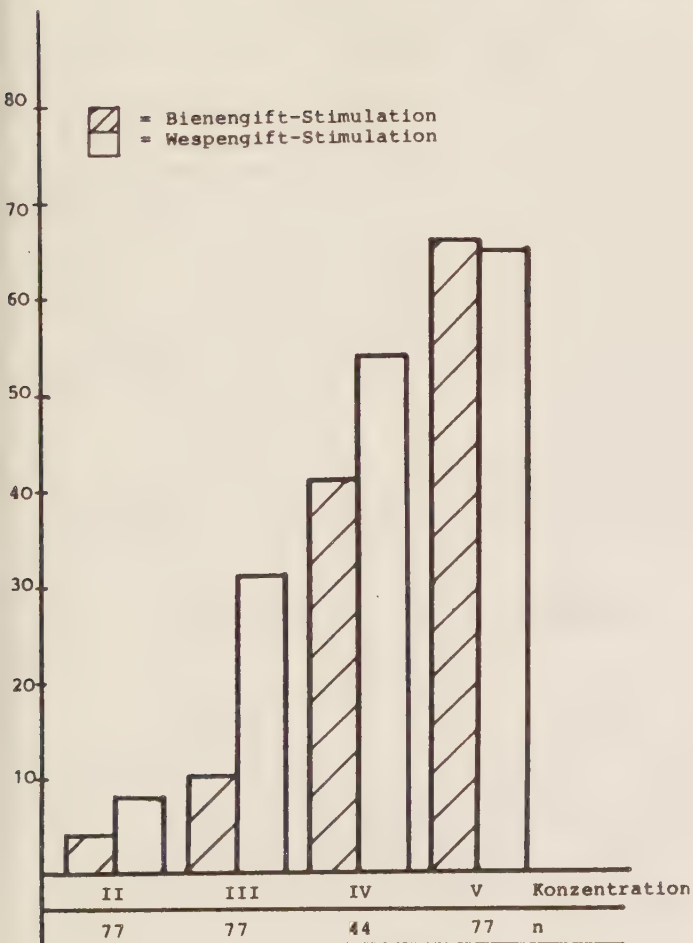


Abbildung 8: Prozentuale Anzahl der Patienten mit positivem HF ($\geq 5\%$): Wespengift-Allergiker bei Stimulation mit Bienen- und Wespengift



6. Vergleich der HF-Raten zwischen Bienen- und Wespengift-Allergikern

6.1. Stimulation mit Bienengift

Alle Proben von Bienengift-Allergikern ($n = 73$) setzten nach Stimulation mit Bienengift Histamin frei.

Die Menge des freigesetzten Histamins war allerdings sehr unterschiedlich. Der niedrigste positive Wert lag bei 5,4%, der höchste bei 81,1%. Der statistische Mittelwert aller bei den mit K V stimulierten Proben war 34,48%, bei K IV 23,11%, bei K III 9,07% und bei K II 2,56% Histamin-Freisetzung.

Deutlich weniger Histamin wurde mit der Stimulation durch Bienengift bei Wespengift-Allergikern freigesetzt. Der niedrigste positive Werte lag hier bei 5,0%, der höchste bei 79,9% Histamin-Freisetzung. Der statistische Mittelwert aller mit K V stimulierten Proben war 12,68% und bei K II 0,92% Histamin-Freisetzung.

Die statistische Auswertung der Daten ergab signifikante Unterschiede in der Histaminfreisetzung. Bei den Bienengiftkonzentrationen V, IV und III war $P < 0,001$, bei der Konzentration II war $P < 0,01$.

Tabelle 16: Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Bienengift

Konzentration ng/ml	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0
Allergie gegen:				
Bienengift ($n = 73$)	2,56 $\pm 0,74$	9,07 $\pm 1,34$	23,11 ^{x)} $\pm 2,92$	34,48 ^a $\pm 2,62$
Wespengift ($n = 77$)	0,92 $\pm 0,19$	3,0 $\pm 0,63$	5,18 ^{xx)} $\pm 0,73$	12,68 $\pm 1,7$

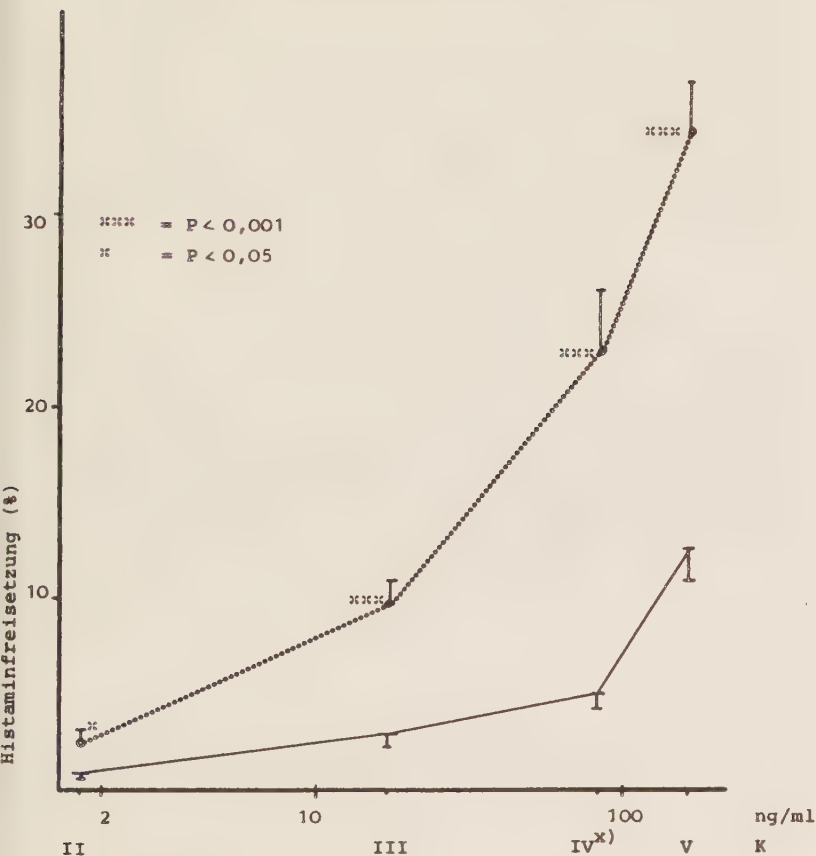
x) ($n = 45$)

xx) ($n = 44$)

Abbildung 9: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Stimulation mit Bienengift:

Bienengift-Allergiker ---o--- (n = 73)
Wespengift-Allergiker ---|--- (n = 77)

Dargestellt sind die Mittelwerte und
mittl.Fehler der Mittelwerte.



x) (n = 45) Bienengift-Allergiker
(n = 44) Wespengift-Allergiker

6.2. Stimulation mit Wespengift

Die Bienengift-Allergiker zeigten bei der Stimulation mit Wespengift signifikant niedrigere HF-Werte als bei Bienengiftstimulation.

Der niedrigste positive Wert lag bei 5,0%, der höchste bei 78,6%. Die statistischen Mittelwerte lagen bei Stimulation mit K V bei 11,15%, mit K IV bei 4,77%, mit K III bei 3,05%, mit K II bei 2,58% und mit K I bei 1,65%.

Die Wespengift-Allergiker zeigten höhere HF-Werte als die Bienengift-Allergiker.

Die statistische Auswertung der Daten ergab signifikant höhere Werte der Histaminfreisetzung bei den Wespengiftkonzentrationen V, IV und III ($P < 0,01$), im Vergleich zu Bienengift-Allergikern.

Tabelle 17: Histaminfreisetzung nach Stimulation mit Wespengift

Konzentration ng/ml	I 0,17	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0
Allergie gegen:					
Bienengift (n = 73)	1,67 ±0,45	2,58 ±0,6	3,05 ±0,61	4,77 ^{x)} ±1,4	11,15 ±1,68
Wespengift (n = 77)	0,83 ±0,18	1,96 ±0,35	8,15 ±1,48	14,57 ^{xx)} ±2,82	19,55 ±2,48

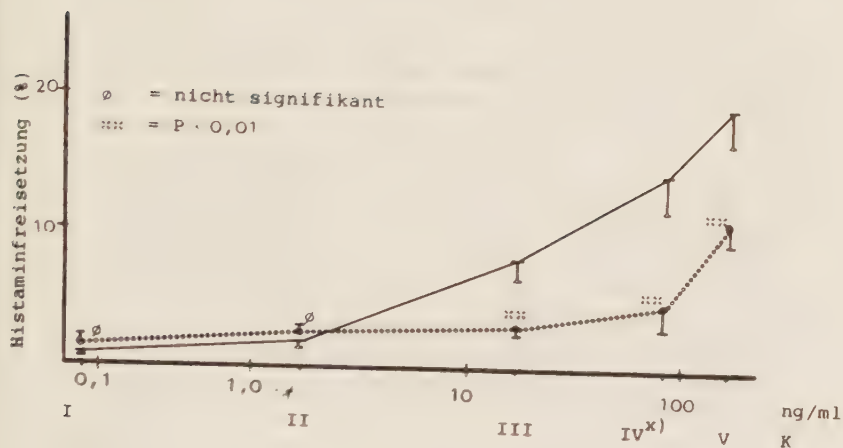
x) (n = 45)

xx) (n = 44)

Abbildung 10: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Stimulation mit Wespengift:

Bienengift-Allergiker ...○... (n = 73)
Wespengift-Allergiker - - - (n = 77)

Dargestellt sind die Mittelwerte und
mittl. Fehler der Mittelwerte.



x) (n = 45) Bienengift-Allergiker
(n = 44) Wespengift-Allergiker

7. Vergleich der Histaminfreisetzung mit RAST, Prick und Schweregrad

7.1. Histaminfreisetzung bei Bienengift-Allergikern mit positivem RAST auf ausschließlich Bienengift

Vergleicht man die Gruppe der Bienengift-Allergiker, bei denen nur sIgE-Antikörper gegen Bienengift nachgewiesen werden konnten, mit denen, die sowohl bienen- als auch wespengiftspezifische Antikörper hatten, so ist im positiven Histaminfreisetzungstest nur ein geringer Unterschied zu bemerken.

Von den Bienengift-Allergikern, die nur sIgE-Antikörper gegen Bienengift hatten, setzten durch Bienengift 84% Histamin ($> 5\%$) frei, durch Wespengift 56% bei Giftkonzentration V. Dies sind 3% bzw. 5% weniger als in der anderen Gruppe. Bei K IV wird bei 77% der Proben durch Bienengift und bei 26% der Proben durch Wespengift eine positive Histaminfreisetzung erreicht; das sind 4% mehr als durch Bienengift und 2% weniger als durch Wespengift.

Ähnlich sind die Ergebnisse bei den verbleibenden Konzentrationen. Bienengift der Konzentration III bewirkt bei 46% positive HF-Tests; Wespengift dieser Konzentration bis 17%, das sind 2% bzw. 1% weniger als in der Gruppe mit Antikörpern gegen beide Gifte. Auch bei den geringsten Giftkonzentrationen K II besteht ein Unterschied: Hier ergeben sich durch Bienengift bei 17%, durch Wespengift bei 12% positive Histaminwerte; das sind 5% mehr durch Bienengift und 2% weniger durch Wespengift.

7.2. Histaminfreisetzung bei Wespengift-Allergikern mit positivem RAST auf ausschließlich Wespengift

Bei der Gruppe der Wespengift-Allergiker, die nur IgE-Antikörper gegen Wespengift hatten, zeigen bei der Giftkonzentration V 70% durch Bienengift und 54% durch Wespengift positive Histaminfreisetzungstests. Das sind im Vergleich zu Wespengift-Allergikern, die auch auf Bienengift spezifische Antikörper hatten, 4% mehr durch Bienengift und 10% weniger durch Wespengift.

Bienengift der Konzentration V bewirkte bei 33%, Wespengift bei 55% eine positive Histaminfreisetzung; das sind 9% bzw. 5% weniger als in der Gruppe mit Antikörpern gegen beide Gifte.

Die Bienengiftkonzentration III bewirkt bei 13% der Proben eine positive Histaminfreisetzung, Wespengift der gleichen Konzentration bei 34%; das sind 4% weniger bzw. 3% mehr.

Die geringste Giftkonzentration setzt bei 3% (Bienengift) bzw. bei 7% (Wespengift) der Proben mehr als 5% Histamin frei; das sind 2% weniger durch Bienengift und 1% weniger durch Wespengift bei den Wespengift-Allergikern, die nur spezifische IgE-Antikörper gegen Wespengift hatten.

7.3. Korrelation zwischen Histaminfreisetzung und RAST

Durch Berechnung des linearen Korrelationskoeffizienten (r) wurde der Zusammenhang zwischen RAST und Histaminfreisetzungstest geprüft. Dabei ergaben sich nur bei zwei Konzentrationen signifikante Korrelationen. Für alle anderen Gruppen ließ sich eine Korrelation nicht nachweisen.

Bei den Wespengift-Allergikern ergab sich

$r = 0,3013$ ($P < 0,01$) bei Stimulation mit K V, Wespengift und

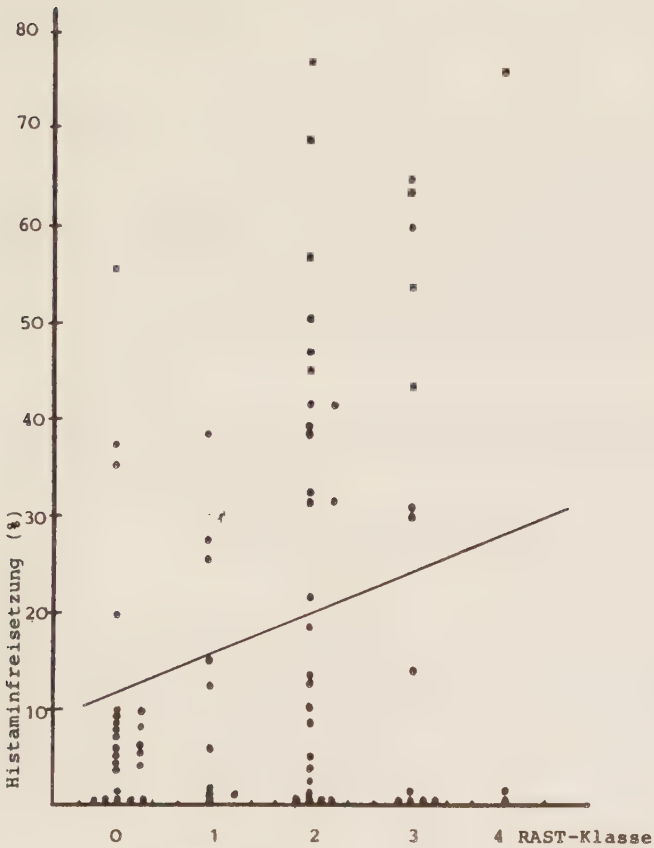
$r = 0,3486$ ($P < 0,01$) bei Stimulation mit K IV, Wespengift.

Bei den Bienengift-Allergikern ergab sich keine signifikante Korrelation.

7.4. Korrelation zwischen Histaminfreisetzung und Prick-Test bzw. Schweregrad

Es konnte keine lineare Korrelation zwischen Prick-Test bzw. Schweregrad der Anaphylaxie und Histaminfreisetzung festgestellt werden.

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Histaminfreisetzung
bei Stimulation mit Wespengift
der Konzentration V
und RAST-Klasse bei
Wespengift-Allergikern (n = 77)



Korrelationskoeffizient $r=0,3013$

Regressionsgerade von y auf x.

8. Einfluß des Abstandes zwischen letztem anaphylaktischen Ereignis nach Insektenstich und Untersuchung

Verglichen wurden die Patienten, die innerhalb von 3 Monaten (Gruppe 1) nach dem letzten Insektenstich untersucht wurden mit den Patienten, die zwischen 3 bis 6 Monaten (Gruppe 2), zwischen 6 bis 12 Monaten (Gruppe 3), zwischen 12 bis 24 Monaten (Gruppe 4) und nach mehr als 24 Monaten (Gruppe 5) untersucht wurden.

Weder bei Bienengift- noch bei Wespengift-Allergikern gab es signifikante Unterschiede im HF-Test und im Prick-Test in Abhängigkeit von der Zeit.

Bei den Bienengift-Allergikern gab es jedoch einen signifikanten Abfall der sIgE-Antikörperkonzentration im RAST mit zunehmendem Abstand zwischen letztem Stich und Untersuchung. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 war mit $P < 0,1$ noch nicht signifikant. Zwischen Gruppe 1 und 3 ($P < 0,05$), 1 und 4 ($P < 0,01$) und 1 und 5 ($P < 0,01$) wurde der Unterschied im RAST signifikant größer.

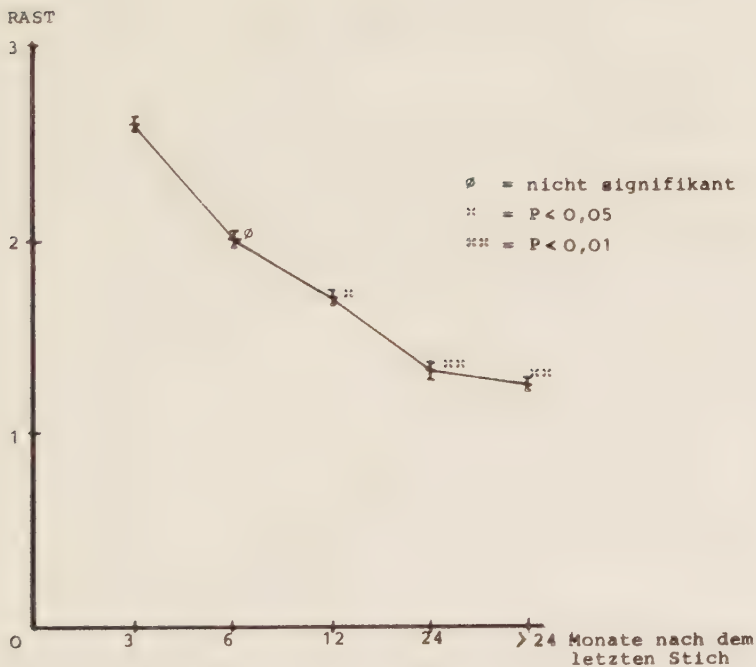
Die Wespengift-Allergiker zeigten keinen signifikanten sIgE-Antikörper-Titer-Abfall in Abhängigkeit von der Zeit.

Tabelle 18: Mittelwerte im RAST (Bienengift) in Abhängigkeit von der Zeit

Zeitlicher Abstand Monate x)	≤ 3	>3-6	>6-12	>12-24	>24
	n = 10	n = 7	n = 14	n = 6	n = 8
RAST Mittelwerte ±m.F.d.MW	2,6 ± 0,22	2,0 ± 0,31	1,71 ± 0,24	1,33 ± 0,42	1,25 ± 0,31

x) nach dem letzten Stich

Abbildung 12: Ergebnisse des
Radio-Allergens-Sorbens-Tests (RAST)
von Bienengift-Allergikern
in Abhängigkeit von der Zeit
zwischen letztem Bienenstich (anaphylaktisches
Ereignis) und Untersuchung (s.Tab.18)



9. Atopie und Insektengift-Allergie

Sowohl bei den Bienengift- als auch bei den Wespengift-Allergikern zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Histaminfreisetzung beim Vergleich der beiden Gruppen (Atopiker : Nicht-Atopiker).

Tabelle 19: Histaminfreisetzung bei Bienengift-Allergikern:
Vergleich zwischen
Atopikern und Nicht-Atopikern

Bienengift- Konzentration ng/ml	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0
Atopiker (n = 34)	2,37 +0,76	7,98 +1,88	20,96 ^{x)} +4,01	26,64 +4,14
Nicht-Atopiker (n = 41)	2,99 +1,29	10,21 +1,96	24,36 ^{x)} +4,09	33,88 +3,47

x) Atopiker (n = 22)

Nicht-Atopiker (n = 24)

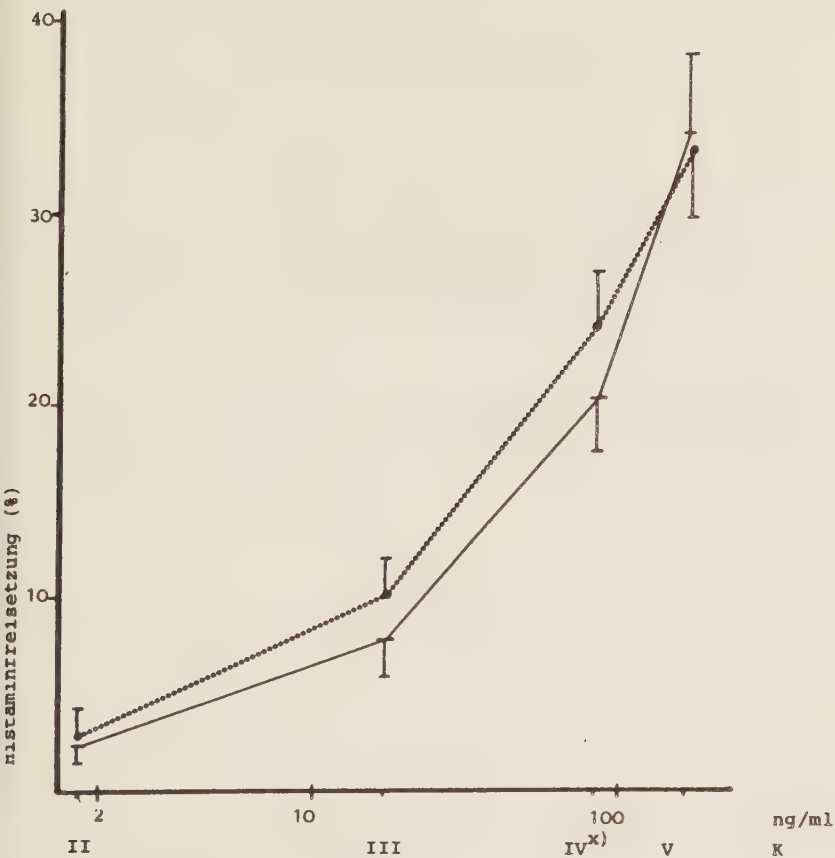
Abbildung 13: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Bienengift-Allergikern:

Atopiker (n = 34)

Nicht-Atopiker — (n = 41)

Dargestellt sind Mittelwerte und
mittl.Fehler der Mittelwerte.

Keine signifikanten Unterschiede.



x) Atopiker (n = 22)

Nicht-Atopiker (n = 24)

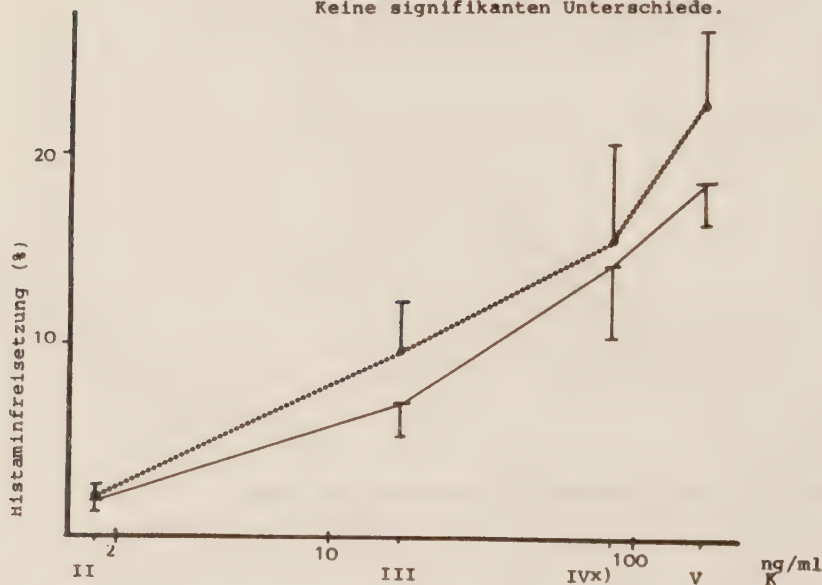
Tabelle 20: Histaminfreisetzung bei Wespengift-Allergikern:
Vergleich zwischen
Atópikern und Nicht-Atópikern

Wespengift- Konzentration ng/ml	II 1,7	III 17,0	IV 83,0	V 167,0
Atopiker (n = 42)	1,94 ±0,5	7,02 ±1,8	14,36 ^{x)} ±3,54	18,58 ±3,42
Nicht-Atopiker (n = 35)	1,96 ±0,51	9,72 ±2,48	15,6 ^{x)} ±4,92	22,72 ±3,94

Abbildung 14: Histaminfreisetzung in Prozent
bei Wespengift-Allergikern:

Atopiker ---○--- (n = 34)
Nicht-Atopiker ---x--- (n = 41)

Dargestellt sind Mittelwerte und
mittl.Fehler der Mittelwerte.
Keine signifikanten Unterschiede.



x) Nicht-Atopiker (n = 18)
Atopiker (n = 26)

D. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde die in-vitro-Histamin-Freisetzung aus basophilen Leukozyten durch Bienen- und Wespengift untersucht.

Es fand sich ein deutlicher Unterschied in der Histaminfreisetzung zwischen Normalpersonen und Insektengift-Allergikern, wie auch zwischen Bienengift-Allergikern und Wespengift-Allergikern.

Beide Insektengifte induzierten bei den verschiedenen Gruppen der Allergiker eine deutliche Histaminfreisetzung, jedoch setzte Bienengift mehr Histamin bei Bienengift-Allergikern und Wespengift mehr bei Wespengift-Allergikern frei.

Im folgenden sollen die Ergebnisse kurz unter verschiedenen Aspekten (Mechanismus der Histaminfreisetzung, Frage der Atopie und praktische Bedeutung des HF-Tests) diskutiert werden.

1. Mechanismus der Insektengift-induzierten Histaminfreisetzung

Allergische Reaktionen nach Stichen von Bienen und Wespen werden in der Regel durch IgE-Antikörper vermittelt (39, 49, 72, 74, 76, 92, 101, 103). Immunglobulin E ist eine sehr kleine Fraktion der Serumproteine (Normalwert < 100 kU/l) (106, 107) mit einer hohen Affinität zu Mastzellen und basophilen Granulozyten. Diese Zellen verfügen über ein in die Zellmembran integriertes Rezeptorprotein für den Fc-Abschnitt von IgE-Molekülen. Ist die Zellmembran mit IgE-Antikörpern bestimmter Spezifität besetzt, so ist die Zelle sensibilisiert. Die Überbrückung von zwei benachbarten zellständigen IgE-Molekülen durch das entsprechende Antigen bringt die allergische Reaktion in Gang. Dabei kommt es zu einer kalzium- und energieabhängigen Freisetzung von Mediatorstoffen, wie z.B. dem Histamin (33, 39, 49, 69, 71, 92, 101, 103).

Die Freisetzung von Histamin wird über das System der zyklischen Nucleotide (c-AMP und c-GMP) reguliert. Substanzen, die die intrazelluläre c-AMP-Konzentration erhöhen (z.B. PGE₁, β -adrenerge Substanzen, Histamin), hemmen die Mediatorfreisetzung. Stoffe, die die c-AMP-Konzentration vermindern (z.B. α -adrenerge und cholinerge Substanzen), steigern sie (39, 43, 70, 74, 94, 95, 108).

Histamin, ein basisches Amin, entsteht durch Decarboxylierung des Histidins und wird in den Granula der basophilen Granulozyten und der Mastzellen gespeichert. Nach Freisetzung aus den Granula wirkt es über zwei verschiedene Rezeptoren (H₁- und H₂-Rezeptoren) an den Zielorganen (z.B. glatte Muskulatur, Blutgefäße, Schleimhäute). Es entstehen die bekannten Histamineffekte, darunter auch Symptome der Anaphylaxie (s. auch Tab.2) (39, 49, 71, 72).

Die biologische Wirkung des freigesetzten Histamins kann durch spezielle Histamin-Rezeptoren-Blocker verhindert werden (39, 72, 73).

Um alle die Histaminfreisetzung beeinträchtigenden Faktoren auszuschalten, wurden die Probanden angehalten, vor der Untersuchung drei Tage lang keine Medikamente einzunehmen. Durch sorgfältige Vorbereitung der Zellsuspension (dreimaliges Waschen in TCM-Puffer) wurde der Einfluß evtl. im Serum vorhandener spezifischer IgG-Antikörper verhindert. Diesen 'blockierenden' Antikörpern wird eine Schutzwirkung vor systemischen Reaktionen zugeschrieben. Besonders hohe Titer der bienengiftspezifischen IgG-Antikörper finden sich im Serum von Imkern, die sehr oft von Bienen gestochen werden und dabei keine oder nur geringe Lokalreaktionen entwickeln. Im Verlauf einer Hyposensibilisierungsbehandlung kann ein sIgG-Titer-Anstieg beobachtet werden (5, 8, 13, 14, 19, 37, 54, 65, 77, 79, 91, 98, 101).

Bei der Stimulation der Proben von Normalpersonen mit Bienen- und Wespengift kam es in höheren Konzentrationen vereinzelt zu geringen Histaminfreisetzung. Der höchste Mittelwert lag bei 5,01% nach Stimulation mit Wespengift. Die Probanden wiesen weder anamnestisch noch immunologisch Zeichen einer Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift auf. Alle HP-Werte unter 5% werden ohnehin aus methodischen Gründen als negativ bezeichnet. Die Zellen der Bienengift-Allergiker reagierten mit einer hohen, dosisabhängigen Histaminfreisetzung auf Stimulation mit Bienengift, wobei auch Einzelwerte bis zu 80% vorkamen. Das Wespengift bewirkte bei den Wespengift-Allergikern ebenfalls eine hohe, dosisabhängige Histaminfreisetzung. Sowohl Bienengift- als auch Wespengift-Allergiker reagierten auf beide Gifte; jedoch setzte deutlich Bienengift bei Bienengift-Allergikern und Wespengift bei Wespengift-Allergikern mehr Histamin frei.

Die Mediatorfreisetzung durch Insektengifte erfolgte nicht nur IgE-vermittelt, sondern auch direkt durch toxische Wirkung.

Das wichtigste lokaltoxische Agens des Bienengifts ist das Melittin, ein Polypeptid ohne enzymatische Eigenschaften. Am C-terminalen Ende verfügt es über stark basische, hydrophile Aminosäuren, denen eine hydrophobe Seitenkette gegenübersteht. Dies bewirkt einen 'Invert-Seifen-Effekt' und führt zur Zerstörung von zellulären und subzellulären Strukturen und somit zur Freisetzung von Mediatoren wie z.B. Histamin. Melittin kann Gewebsmastzellen und auch Erythrozyten lysieren. Seine Wirkung wird durch Phospholipase A verstärkt. Allergologisch ist Melittin weniger interessant. Nur etwa 3 % der Bienengift-Allergiker sind gegen Melittin sensibilisiert (21, 22, 71, 80).

Phospholipase A₂ ist das stärkste Allergen im Bienengift, Phospholipase A₁ im Wespengift. Die Phospholipasen haben aber auch eine degranulierende Wirkung auf Mastzellen, führen zur Hämolyse von Erythrozyten und erhöhen die Kapillarpermeabilität (21).

Ein weiterer direkter Histaminliberator des Bienengifts ist das mastzelldegranulierende Peptid (MCDP). Es ist stärker basisch als das Melittin, erhöht die Gefäßpermeabilität, wirkt aber nicht hämolysierend.

Die Hyaluronidase hat keine lokaltoxische Wirkung. Sie ermöglicht jedoch durch ihre enzymatische Aktivität die Ausbreitung des Giftes an der Stichstelle (Spreading-Effekt). Apamin, ein Peptid aus 18 Aminosäuren, wirkt weder hämolysierend noch mastzelldegranulierend. Es erhöht jedoch die Gefäßpermeabilität und hat eine zentralnervös erregende Wirkung.

Ein nur im Wespengift vorkommendes Protein ist das Antigen 5. Es hat keine Enzymaktivität (48), aber geringe antigene Wirkung (28).

Weitere Inhaltsstoffe von Bienen- und Wespengift s.Tab.21a und b).

Tabelle 21a: Wichtige Inhaltsstoffe von Bienengift
(22, 24, 26, 27, 36, 62, 98)

	Anteil (%)	Molekulargewicht
Proteine		
Phospholipase A2	12	15800
Hyaluronidase	?	45000
saure Phosphatase	?	49000
Peptide		
Melittinin	50	2840-2930
Apamin	2	2038
Mastzell-degranulierendes Peptid	2	2593
Biogene Amine		
Histamin	0,1-1	111

Tabelle 21b: Wichtige Inhaltsstoffe von Wespengift
(21, 22, 25, 28, 62, 98)

	Anteil (%)	Molekulargewicht
Proteine		
Phospholipase (A ₁ , A und B)	6-14	~37000
Hyaluronidase	1-3	~43000
Antigen 5	3-10	~23000
Peptide		
Mastzell-degranulierendes Peptid	?	~1600
Kinin	?	~1200
Biogene Amine (speziesabhängig)		
Histamin	1,6-2	111
Dopamin	?	
Noradrenalin	?	
Adrenalin	?	
Serotonin	?	
Azetylcholin	?	

Die Toxizität der Insektengifte kommt bei der Lokalreaktion zum Ausdruck. Nach einem Bienen- oder Wespenstich kommt es bei nichtallergischen Personen zu einer schmerzhaften Rötung und Schwellung der Stichstelle. Diese Reaktion bleibt ungefährlich, solange sie nicht im Pharyngealbereich abläuft. Stiche in Mund und Rachen können durch das starke lokale Ödem zu einer Verlegung der Atemwege und zum Erstickungstod führen. Todesfälle, welche auf den toxischen Effekt einer großen Zahl von Stichen zurückgeführt worden sind, sind sehr selten. Experimentelle Untersuchungen an Meeresschweinchen ergaben eine Dosis letalis des Bienengifts, die, übertragen auf den erwachsenen Menschen der Giftmenge von 3600 Bienen entspricht (zitiert aus 80). Zum "gefährlichsten mitteleuropäischen Gifttier" (21) wird die Honigbiene also nicht durch die toxische Wirkung, sondern durch die allergische Wirkung ihres Giftes.

Zur Frage nach der Kreuzreaktivität zwischen beiden Giften gibt es mehrere Studien mit dem RAST-Inhibitions-Test. Das Prinzip dieses Tests besteht darin, daß man den im Serum des Patienten befindlichen, z.B. gegen Bienengift gerichteten IgE-Antikörpern Fremdallergene, also zum Beispiel Wespengift, zuführt. Unter der Voraussetzung, daß es aufgrund einer Allergenverwandtschaft (Kreuzreaktivität) zur Ausbildung von Antigen-Antikörper-Reaktionen kommt, wird das Ergebnis eines anschließend durchgeführten RAST niedere Werte ergeben im Vergleich zu einer Kontrolluntersuchung mit Hilfe des RAST, bei dem keine Fremdallergene zuvor zugesetzt worden waren (31).

Bienengift enthält als Hauptallergen Phospholipase A₂; außerdem wirken auch die Proteinkomponenten Hyaluronidase, saure Phosphatase, wie auch das Peptid Melittin als Allergene. Im Wespengift Allergen-wirksame Proteine sind Phospholipase, Hyaluronidase, saure Phosphatase und Antigen 5 (13, 21, 22, 26, 27, 36, 37, 39, 58, 59, 71, 77, 80, 89, 96). Untersuchungen mit dem RAST-Inhibitions-Test (13, 38, 55,

98) zeigten, daß zwischen der im Wespengift enthaltenen Phospholipase A₁ und der Bienengift-Phospholipase A₂, zwischen den in beiden Giften vorkommenden Hyaluronidasen, sowie zwischen den nicht in Einzelkomponenten aufgetretenen Giften keine Kreuzreaktivität besteht (13, 24, 27, 40, 55, 71, 77, 89, 98). Lediglich zwischen den Giften verschiedener Wespen besteht weitgehende Kreuzreaktivität (25, 28, 55, 60, 71, 89).

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse einer Studie von R.E.Reisman *et al.* - Bei der Untersuchung von Seren doppelt-sensibilisierter Patienten mit dem RAST-Inhibitions-Test wurden drei verschiedene Muster von IgE-Antikörper-Spezifität gefunden:

Einerseits gab es Antikörper-Aktivität, ohne Kreuzreaktivität zwischen wesen- und bienengiftspezifischen IgE. Andererseits war in einigen Seren IgE-Antikörper-Aktivität gefunden worden, die gegen ein kreuzreagierendes Allergen gerichtet war.

Einige Seren zeigten im RAST-Inhibitionsmuster, daß der Wespengift-RAST nur durch Wespengift gehemmt wurde und der Bienengift-RAST sowohl durch Wespen- als auch durch Bienengift. Andere Seren hatten das umgekehrte Muster, bei dem der Bienengift-RAST nur durch Bienengift gehemmt wurde, der Wespengift-RAST durch beide Gifte.

Es gibt also ein vorherrschendes Allergen ("Hauptallergen") im Bienen- bzw. Wespengift, das keine Kreuzreaktion zeigt, und zusätzlich kreuzreagierende "Nebenallergene" (67).

Die Frage, weshalb bei einigen Insektengift-Allergikern, die offensichtlich nur gegen ein Insekt sensibilisiert sind, auch nach Stimulation mit dem anderen Gift Histamin freigesetzt wird, könnte also mit der Existenz von kreuzreagierenden Nebenallergenen in den Giften erklärt sein.

Nicht unerwähnt bleiben darf hier die Tatsache, daß 16% der Bienengift-Allergiker und 36% der Wespengift-Allergiker einen negativen Histaminfreisetzungstest ($\leq 5\%$) hatten. Hier besteht eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen an-

derer Studien, bei denen falsch negative Ergebnisse des HF-Tests zwischen 10% bis 15% angegeben werden (14, 60, 96, 101).

Man kann also sagen, der HF-Test trennt die Allergiker angemessen von den Nicht-Allergikern. Auch ist der Unterschied im giftinduzierten HF-Test so groß, daß die Bienengift-Allergiker von den Wespengift-Allergikern unterschieden werden können. Da es jedoch - insbesondere bei den Wespengift-Allergikern - eine relativ hohe Zahl falsch negativer Ergebnisse gibt, sollte der Test nur als ergänzendes Mittel zur Diagnose angewandt werden.

2. Atopie und Insektengift-Allergie

Atopie ist eine familiär auftretende Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter IgE-Bildung und/oder veränderter pharmakologischer Reaktivität (Ring, 79).

Klassische atopische Krankheiten sind das allergische Asthma, die allergische Rhinitis und das atopische Ekzem (71, 79). Angaben über die Häufigkeit atopischer Erkrankungen bewegen sich zwischen 9 bis 15% (5, 30, 79, 86). Die Neigung zur Atopie, d.h. zur gegenüber der Norm erhöhten Bildung von Immunglobulinen der Klasse E (IgE) nach Kontakt mit Allergenen ist erblich (7). Das Merkmal "hohes IgE" wird autosomal rezessiv vererbt. Die Bildung spezifischer Antikörper folgt teilweise einer Kopplung an das HLA-System (3, 7, 51, 75, 104). Bei Atopikern findet man auch eine zelluläre Abwehrschwäche, die neutrophile Granulozyten (73), Monozyten (47) und Lymphozyten (64, 100) betrifft.

Die Freisetzungsfähigkeit (Releasability) basophiler Leukozyten wurde erstmals von M.C.Conroy et al. (9, 10) als eigenständiger Parameter gefordert und ist definiert als "Fähigkeit einer Mediator-sezernierenden Zelle, die in ihr gespeicherten oder neu zu bildenden Mediatorsubstanzen freizusetzen" (76). Diese von der Anzahl zellgebundener IgE-Antikörper unabhängige Fähigkeit (9, 10, 35, 48, 50, 76, 78) ist bei Atopikern auch nach nicht-immunologischen Stimuli verändert im Sinne einer verstärkten Histaminfreisetzung (72, 73, 76, 78, 81, 99).

In der vorliegenden Untersuchung setzten die Zellen von Atopikern und Nicht-Atopikern gleichviel Histamin frei, wobei kein Unterschied zwischen Bienengift- und Wespengift-Allergikern gefunden wurde. Im Gegensatz zu anderen Studien (5, 26, 30, 52, 87, 88, 89, 90) war hier ein überdurchschnittlich

hoher Prozentsatz der Insektengift-Allergiker, nämlich 49,7%, der Gruppe der Atopiker zuzurechnen. Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen scheint also eine Sensibilisierung gegen Insektengifte bei Atopikern eher möglich zu sein als bei Nicht-Atopikern.

Immunität bei Bekämpfung der allergischen Reaktionen

IgE-konzentrierendes Serum von Versuchstieren synthetisiert und verabreicht. Die sind synthetisch und werden mit dem Po-Anteil an IgE, z.B. bei Injektionen auf Mastzellen und beschreiben Immunsystem. Die Wirkungsgegenstände der Po-Reaktionen dieser Zellen beschreiben sich auf IgE-Geräten, was eine Verwertung ist.

Immunisierung IgE-konzentrierend hat eine Halbwertszeit von zwei Tagen. Die befindet sich im Blutstrom mit Zell-geräten IgE-konzentrierend. Die allergische für Wunden die Ursache ist das Zellen haben, das eine wesentlich längere Halbwertszeit haben (10, 35, 39, 57, 59, 63, 71, 76, 82). Somit ist es möglich, daß die Anzahl zellgebundener IgE-konzentrierend mit der Höhe des Serum-IgE-Titers korreliert, aber die Zellempfindlichkeit gegenüber Anti-IgE unabhängig von der Anzahl zellgebundener IgE-Moleküle ist (10). Zwischen Zellen, die mit Anti-IgE oder Antigen stimuliert werden, gibt es eine neue Überstimulation in der Zellempfindlichkeit, wie Lichtenfeld et al. beweisen konnten (36).

Die Anzahl der IgE-konzentrierend im Serum und somit auch auf der Zelloberfläche unterliegt starken Schwankungen (35, 42, 63, 81). Innerhalb von drei Tagen gibt es Unterschiede bis zu 25 % (10). Erhöhter IgE-Titer findet man z.B. bei Pollen-allergien während der Pollenflugzeiten (39, 48). Insekten-gift-Allergien haben nach einem Stich oder nach Beginn einer Hypersensibilisierungstherapie einen IgE-Titer-Anstieg (12, 37, 48, 49), mit einem Gipfel von 2 bis 3 Wochen (14, 40, 43, 65, 88). In Abhängigkeit von der Zeit kann sowohl spontan als auch unter Immuntherapie ein Abfall des IgE-Titers beobachtet werden (8, 14, 15, 36, 40, 64, 66, 65, 66, 79, 85, 89), der allerdings nicht immer auftritt (14, 66, 91, 96).

Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv gab es einen deutlichen Abfall des sIgE-Titers bei zunehmendem Abstand zwischen letztem Stich und Untersuchung nur bei Bienengift-Allergikern. Eine gute Übereinstimmung zwischen RAST und HF-Test, wie sie M.C.Conroy (9) beschreibt, konnte hier nicht gefunden werden. Lediglich bei Wespengift-Allergikern nach Stimulation mit Wespengift der Konzentration V bzw. IV ergab sich eine schwache Korrelation. Wie bereits erwähnt, ist die Zellempfindlichkeit nicht gleichbedeutend mit der Konzentration des freien oder zellgebundenen IgE. Mit den beiden Tests werden also unterschiedliche Parameter erfaßt, nämlich zirkulierende Antikörper mit dem RAST und die Zellempfindlichkeit bei Anwesenheit spezifischer IgE-Körper mit dem HF-Test.

Der Hauttest ist ein anerkanntes Mittel zur Diagnostik von Insektengift-Allergien. Er mißt die Sofortreaktion der Haut, die von der Anwesenheit von sIgE-Antikörpern, deren Fixierung an die Mastzellen und der Mediatorfreisetzung abhängt (2). Die Reaktivität der Haut kann durch Medikamente (z.B. Antihistaminika) und auch durch Krankheiten verändert sein (2, 81). Keinen Einfluß auf den Hauttest hat die Konzentration des spezifischen IgG im Serum.

Obwohl es eine große Übereinstimmung zwischen Anamnese und Hauttestergebnissen gibt (2, 15, 54, 66, 84, 109), kann mit dem Hauttest keine sichere Prognose über das Risiko und die Schwere einer systemischen Reaktion gestellt werden (52, 57, 60, 76, 98). Berichte über schwere Anaphylaxien bei Insektengift-Allergikern mit negativem Hauttest (57, 60, 98, 109) zeigen ebenso wie die mit positivem Hauttest bei Nicht-Allergikern (6, 19) die Unzulänglichkeit dieses Diagnostikums.

Über die Änderung der Hauttest-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Zeit gibt es unterschiedliche Ansichten. Sowohl der Abfall (17, 83) als auch ein Gleichbleiben der Hautempfindlichkeit in Bezug auf Dauer und Ausprägung der Reaktion (2, 15, 20, 66) werden diskutiert.

Graß et al. berichten von nicht-behandelten allergischen Kindern, von denen 12 % nach 2 bis 3 Jahren negative Hauttests bei gleichzeitig positiven RAST-Ergebnissen entwickelten. Bei einer weiteren Testung nach einem Jahr hatten einige der Kinder wieder positive Hauttest-Ergebnisse (19). Beim Vergleich von Hauttest und HF-Test finden einige Autoren eine gute Übereinstimmung (9, 14, 43, 91, 109). Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Hier fand sich sowohl bei Bienengift- wie auch bei Wespengift-Allergikern keine Korrelation zwischen dem Hauttest und dem HF-Test, wie auch kein Abfall der Hautempfindlichkeit im Laufe der Zeit. Von der Empfindlichkeit der Mastzellen in der Haut kann man also nicht auf die Empfindlichkeit der basophilen Granulozyten schließen.

Der Schweregrad der klinischen Erscheinungen nach einem Insektenstich läßt sich weder mit dem Hauttest (40, 52, 59), noch mit dem RAST (54, 59) zweifelsfrei vorhersagen. Zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und dem HF-Test gab es keine lineare Korrelation. Somit bietet auch die in-vitro-Histaminfreisetzung keine Möglichkeit, sichere Aussagen über die Gefährdung eines Insektengift-Allergikers bei erneutem Stich zu machen.

In Zweifelsfällen jedoch, wenn durch Anamnese, RAST und Hauttest die Indikation zur Hyposensibilisierung nicht eindeutig gestellt werden kann, kann der HF-Test eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik sein. Eine pathologische in-vitro-Freisetzung von Histamin spricht für das Vorliegen einer Überempfindlichkeit. Als Normalwerte gelten für K II und III Histaminfreisetzungsraten < 5%, für K IV < 10% für beide Gifte. Für K V gilt nach Stimulation mit Bienengift weniger als 10%, mit Wespengift weniger als 20% noch als normal (s. Tab. 22).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die in-vitro-Histaminfreisetzung durch Bienen- und Wespengift aus basophilen Leukozyten wurde bei Insektengift-Allergikern und Normalpersonen durchgeführt.

Es zeigte sich, daß bei Insektengift-Allergikern bedeutend mehr Histamin freigesetzt wurde als bei Normalpersonen. Als Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen Allergikern und Nicht-Allergikern gelten die in Tab.22 aufgeführten Werte.

Tabelle 22: Normalwerte des HF-Tests

Stimulans:	Bienengift (%)	Wespengift (%)
Konzentration:		
II	< 5	< 5
III	< 5	< 5
IV	< 10	< 10
V	< 10	< 20

Mit dem HF-Test konnte auch zwischen Bienengift- und Wespengift-Allergikern unterschieden werden, obwohl die Zellen von Bienengift- und Wespengift-Allergikern auf beide Gifte reagierten. Dieser Effekt war nicht auf Doppelsensibilisierung der Zellen zurückzuführen. Eventuell besteht eine Kreuzreaktivität zwischen den beiden Giften.

Die Gruppe der Atopiker war von den Nicht-Atopikern mit dem HF-Test nicht zu unterscheiden.

Im Vergleich des HF-Tests mit den bisher üblichen Diagnose-Parametern gab es eine geringe Korrelation mit dem RAST und keine Korrelation mit dem Prick-Test. Der sIgE-Antikörpertiter (RAST) zeigte im Gegensatz zu Haut- und HF-Test eine deutliche Abhängigkeit von der Zeit. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und dem HF-Test konnte nicht gefunden werden.

F. LITERATUR

1. Abrecht, I., Eichler, G., Müller, U., Hoigné, R.:
On the significance of severe local reactions
to Hymenoptera stings.
Clinical Allergy 10: 675-682, 1980
2. Bar-Sela, S., Shalit, M., Kalbfleisch, J.H., Fink, J.N.:
The relative value of skin tests and radioallergo-
sorbent test in the diagnosis of bee sting hyper-
sensitivity.
J Allergy Clin Immunol 72: 690-694, 1983
3. Bazaral, M., Orgel, H.A., Hamburger, R.N.:
Genetics of IgE and allergy: Serum IgE levels
in twins.
J Allergy Clin Immunol 54: 288-304, 1974
4. Bousquet, J., Ménardo, J.L., Allouche, J., Michel, F.B.:
Allergie aux venins d'hyménoptères.
Nouv Presse Med 11: 2405-2410, 1982
5. Bousquet, J., Menardo, J.L., Michel, F.B.:
Allergy in beekeepers.
Allergol et Immunopathol 10: 395-398, 1982
6. Bousquet, J., Ménardo, J.L., Aznar, R., Robinet-Lévy, M.,
Michel, F.B.:
Clinical and immunologic survey in beekeepers in
relation to their sensitisation.
J Allergy Clin Immunol 73: 332-340, 1984
7. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.:
Dermatologie und Venerologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo (1984)
8. Clayton, W.F., Reisman, R.E., Georgitis, J.W., Arbesman, C.E.
Effect of prolonged venom immunotherapy on serum
venom-specific IgE and IgG.
J Allergy Clin Immunol 69 (Suppl): 125, 1982
9. Conroy, M.C.:
Releasability - a new dimension in basophil and
mast cell reactivity.
In: New trends in allergy (J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.40 (1940)

10. Conroy, M.C., Adkinson, N.F., Lichtenstein, L.M.:
Measurement of IgE on human basophils:
Relation to serum IgE and anti-IgE-induced
histamine release.
The Journal of Immunology 118: 1317-1321, 1977
11. Elorza, F.L., Rubio, N., Lizaso, M., Malagón, F.,
Dorado, M.E.:
Estandarización del test de liberación de
histamina.
Allergol et Immunopathol 10: 221-228, 1982
12. Fischer, B., Schmutzler, W.:
Quantitative Methoden der Allergologie.
I. Bestimmung von Mediatorsubstanzen der
Allergie: Histamin.
Allergologie 3: 356-363, 1980
13. Forck, G., Kalveram, C.M., Kalveram, K.J.:
Untersuchungen zur Kreuzreaktivität von
Bienen- und Wespengift.
RAST 2 Berichtsband, 179-185, 1981
Grosse Verlag Berlin
14. Glowania, H.J.:
Das Verhalten des spezifischen IgE, IgG und
Histaminrelease unter der Therapie mit
Insektentoxin.
In "Eine neue Generation Allergenextrakte...",
Symposium Hinterzarten, 47-60, 1980
15. Glowania, H.J.:
Ergebnisse des RAST und des Hauttestes in der
Diagnose von Bienen- und Wespengiftallergien.
RAST 2 Berichtsband, 173-178, 1981
Grosse Verlag Berlin
16. Glowania, H.J., Schulz, K.H.:
Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit
Bienen- und Wespengift.
Allergologie 4: 60-66, 1981
17. Golden, D.B.K., Valentine, M.D., Kagey-Sobotka, A.,
Lichtenstein, L.M.:
Prevalence of hymenoptera venom allergy.
J Allergy Clin Immunol 69 (Suppl.): 124, 1982
18. Graft, D.F., Schubert, K.C., Kagey-Sobotka, A.,
Kwiterovich, K.A., Lichtenstein, L.M., Valentine, M.D.:
Large local reactions following hymenoptera
stings in children.
J Allergy Clin Immunol 69 (Suppl.): 124, 1982

19. Graft, D.F., Schubert, K.C., Kagey-Sobotka, A.,
Kwiterovich, K.A., Niv, Y., Lichtenstein, L.M.,
Valentine, M.D.:
The development of negative skin tests in
children treated with venom immunotherapy.
J Allergy Clin Immunol 73: 61-68, 1984
20. Green, R.L., Levine, M.I.:
The effect of venom skin testing in venom
RAST titers.
Ann Allergy 48: 143-144, 1982
21. Habermann, E.:
Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie der
Inhaltsstoffe von Hymenopterengiften.
Ergebnisse der Physiologie 60: 220-324, 1968
22. Habermann, E.:
Bee and wasp venoms.
Science 177: 314-322, 1972
23. Harms, V.:
Biomathematik, Statistik und Dokumentation.
Harms Verlag, Kiel, 1979
24. Hoffman, D.R.:
Allergens in bee venom. III. Identification of
allergen B of bee venom as an acid phosphatase.
J Allergy Clin Immunol 59: 364-366, 1977
25. Hoffman, D.R., McDonald, C.A.:
Allergens in hymenoptera venom.
VIII. Immunologic comparison of venoms from
six species of vespula (Yellow Jackets).
Ann Allergy 48: 78-81, 1982
26. Hoffman, D.R., Shipman, W.H.:
Allergens in bee venom. I. Separation and
identification of the major allergens.
J Allergy Clin Immunol 58: 551-562, 1976
27. Hoffman, D.R., Shipman, W.H., Babin, D.:
Allergens in bee venom. II. Two new high
molecular weight allergenic specificities.
J Allergy Clin Immunol 59: 147-153, 1977
28. Hoffman, D.R., Wood, C.L.:
Allergens in hymenoptera venom.
X. Isolation of protein allergens from vespula
maculifrons (Yellow Jacket) venom.
J Allergy Clin Immunol 74: 93-103, 1984

29. Hoign , R.:
Allgemeinreaktionen auf Insektenstiche.
Schweiz Med Wschr 95: 1731-1738, 1965
30. Huber, P., Hoign , R., Schmid, P., Dozzi, M., M ller, U.:
Atopy and generalized allergic reactions to
hymenoptera stings.
Monogr Allergy 18: 147-149, 1983
31. Immich, H.:
Medizinische Statistik.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1974
32. Ishizaka, K., Ishizaka, T.:
Identification of IgE antibody as a carrier of
reagenic activity.
J Immunol 99: 1187-1198, 1967
33. Ishizaka, T.:
IgE and mechanism of IgE-mediated hypersensitivity.
Ann of Allergy 48: 313-319, 1982
34. Ishizaka, T., Ishizaka, K.:
Biology of immunoglobulin E. Molecular basis
of reagenic hypersensitivity.
Progr Allergy 19: 60-121, 1975
35. Ishizaka, T., Soto, C.S., Ishizaka, K.:
Mechanism of passive sensitization.
III. Number of IgE-molecules and their receptor
sites on human basophilgranulocytes.
J Immunol 111: 500-511, 1973
36. Jentsch, J.:
Bienengift - Zusammensetzung und Wirkung.
Biologie in unserer Zeit 8: 75-81, 1978
37. Kalveram, C.M., Kalveram, K.J., Forck, G.:
Bienengift-, Wespengift- und Phospholipase-A-
spezifische IgE- und IgG-Antikörper bei Imkern
und Insektengiftallergikern.
RAST 2 Berichtsband, 186-189, 1981
Grosse Verlag Berlin
38. Kalveram, F.J., Forck, G.:
RAST-Inhibitions-Test: Bestimmung von Antigen-
verwandtschaft und Antigenpotenz.
Z Hautkr 54: 197-200, 1979
39. Keller, R.:
Immunologie und Immunopathologie.
Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1981

40. Kleinhan, D.:
Bientoxin-Allergie - Radio-Allergo-Sorbens-
Test (RAST) und Hauttest-Ergebnisse.
Akt Dermatol 3: 217-224, 1977
41. Kleinhan, D.:
Diagnostik der Insektentoxinallergie (Biene,
Wespe) mit dem Radio-Allergo-Sorbens-Test.
Z Hautkr 54: 123-129, 1979
42. König, W.:
The IgE-receptor.
In: New trends in allergy; J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.21-39, (1981)
43. Lichtenstein, L.M., Levy, D.A., Ishizaka, K.:
In vitro reversed anaphylaxis: Characteristics
of anti-IgE mediated histamine release.
Immunology 19: 831-842, 1970
44. Lichtenstein, L.M., Valentine, M.D., Sobotka, A.K.:
Insect allergy: The state of the art.
J Allergy Clin Immunol 64: 5-12, 1979
45. Light, W.C., Reisman, R.E., Shimizu, M., Arbesman, C.E.:
Clinical application of measurements of serum
levels of bee venom specific IgE and IgG.
J Allergy Clin Immunol 59: 247-253, 1977
46. Löffler, G., Petrides, P.E., Weiss, L., Harper, H.A.:
Physiologische Chemie.
Springer, Berlin, S.834-852, (1979)
47. Mahmood, T., Wall, H., Sobus, S., Stechschulte, D.J.,
Abdou, N.I.:
Modulation of venom-induced leucocyte histamine
release by mononuclear cells: effect of venom
immunotherapy.
J Allergy Clin Immunol 70: 445-451, 1982
48. Malling, H.J., Skov, P.S., Permin, H., Norn, S.,
Weeke, B.:
Basophil histamine release and humoral changes
during immunotherapy.
Allergy 37: 187-190, 1982
49. Marom, Z., Casale, T.B.:
Mast cells and their mediators.
Ann of Allergy 50: 367-370, 1983
50. Marone, G., Poto, S., Columbo, M., Quattrin, S.,
Condorelli, M.:
Histamine release from human basophils in vitro:
Effects of age of cell donor.
Monogr Allergy 18: 139-143, 1983

51. Marsh, D.G., Hsu, S.H., Hussain, R., Meyers, D.A.:
Genetics of human immune response to allergens.
J Allergy Clin Immunol 65: 322-332, 1980
52. Maucher, O.M., Grau, M., Hartmann, M., Schöpf, E.:
Klinische Erfahrungen bei der Testung und
Hyposensibilisierung mit gereinigtem Bienen-
und Wespengift.
Allergologie 4: 67-73, 1981
53. Miyachi, S., Lessof, M.H., Kemeny, D.N., Green, L.A.:
Comparison of the atopic background between
allergic and non-allergic beekeepers.
Int Archs Allergy appl Immun 58: 160-166, 1979
54. Müller, U.:
Diagnose und Therapie der Insektenstich-
allergie heute.
Allergologie 4: 51-55, 1981
55. Müller, U., Roth, A., Yman, L., Patrizzi, R.:
Use of RAST-technique in wasp sting hyper-
sensitivity with special consideration of
cross reactions between various insect antigens.
Allergy 33: 197-202, 1978
56. Mumcuoglu, Y., Wortmann, F.:
Der Basophilen-Degranulationstest in der
Diagnostik von Bienen- und Wespenstich-
Allergien.
Schweiz med Wschr 109: 1183-1187, 1979
57. Mumcuoglu, Y., Rufli, Th.:
Dermatologische Entomologie.
13. Vespidae/Wespen.
Schweiz Rundschau Med (Praxis) 69: 1574-1579, 1980
58. Norman, P.S., Lichtenstein, L.M., Ishizaka, K.:
Diagnostic test in ragweed hay fever:
A comparison of direct skin tests, IgE antibody
measurements, and basophil histamine release.
J Allergy Clin Immunol 52: 210-224, 1973
59. Nüsslein, H., Köstler, C., Glöck, H., Baenkler, H.W.,
Kalden, J.R.:
Diagnostik und Therapie der Bienen- und
Wespengiftallergie.
Therapiewoche 34: 421-427, 1984
60. Parker, J.L., Santrach, P.J., Dahlberg, M.J.,
Yunginger, J.W.:
Evaluation of hymenoptera-sting sensitivity with
deliberate sting challenges: inadequacy of
present diagnostic methods.
J Allergy Clin Immunol 69: 200-207, 1982

61. Patrizzi, R.:
Comparison of skin test and RAST for the
diagnosis of bee sting allergy.
Allergy 34: 249-256, 1979
62. Przybilla, B., Ring, J.:
Diagnostik und Therapie der Allergie vom Sofort-Typ
gegenüber Bienen- und Wespengift.
Allergologie Jg.8, Sonderheft 1985, S.31-39
63. Przybilla, B., Ring, J., Baruth, J.:
Beziehung zwischen dem Erfolg einer Hypo-
sensibilisierungsbehandlung mit Insektengiftextrakten
und der Konzentration spezifischer Antikörper der
Klasse IgG (sIgG).
RAST 4, Berichtsband 1984
64. Rachelefsky, G.S., Opelz, G., Mickey, M.R., Kiuchi, M.,
Terasaki, P.J., Siegel, S.C., Stiehm, E.R.:
Defective T-cell function in atopic dermatitis.
J Allergy Clin Immunol 57: 569-576, 1976
65. Reisman, R.E., Arbesman, C.E., Lazell, M.:
Clinical and immunological studies of venom
immunotherapy.
Clinical Allergy 9: 167-174, 1979
66. Reisman, R.E., Lazell, M., Doerr, J.:
Insect venom allergy: a prospective case study
showing lack of correlation between immunologic
reactivity and clinical sensitivity.
J Allergy Clin Immunol 68: 406-408, 1981
67. Reisman, R.E., Mueller, U.R., Wypych, J.I.:
Studies of coexisting honeybee and vespid venom
sensitivity.
J Allergy Clin Immunol 73: 246-252, 1984
68. Reuben, P., Siraganian, R.P.:
Automated histamine analysis for in vitro allergy
testing. 2. Correlation of skintest results with in
vitro whole blood histamine release in 82 patients.
J Allergy Clin Immunol 59: 214-222, 1977
69. Ring, J.:
RIST, PRIST, RAST und so weiter.
Zur Serodagnostik der allergischen Sofortreaktionen.
Dtsch med Wschr 103: 365-368, 1978
70. Ring, J.:
Zyklisches Adenosin-3'5'-Monophosphat (c-AMP) und
Allergie.
Hautarzt 29: 625-631, 1978

71. Ring, J.:
Angewandte Allergologie.
MMW Medizin-Verlag, München, 1982
72. Ring, J.:
Atopic dermatitis: A disease of general
vasoactive mediator dysregulation.
Int Archs Allergy appl Immun 59: 233-239, 1979
73. Ring, J.:
Atopic dermatitis: A disease of immuno-vegetative
(autonomic) dysregulation.
In: New trends in allergy (J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.237-249 (1981)
74. Ring, J.:
Mechanismen der akuten allergischen Reaktion.
Münch med Wschr 123: 1670-1674, 1981
75. Ring, J.:
Immunologische Aspekte zur Pathogenese des
atopischen Ekzems.
Hautarzt (Suppl.4) 34: 241-242, 1983
76. Ring, J.:
Reaktionsbereitschaft ('Releasability'):
Veränderte Reaktionsmuster in der Freisetzung
vasoaktiver Mediatoren.
Allergologie 7: 41-48, 1984
77. Ring, J., Lonsdorf, G., Schury, W., Burg, G.:
Bienen- und Wespengift-Allergie.
Münch med Wschr 124: 587-590, 1982
78. Ring, J., O'Connor, R.:
In vitro histamine and serotonin release studies
in atopic dermatitis.
Int Archs Allergy appl Immun 58: 322-330, 1979
79. Ring, J.:
Was ist Atopie?
In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und
Venerologie 10 (O.Braun-Falco, G.Burg, eds.),
S.103-111
80. Rufli, T., Mumcuoglu, Y.:
Dermatologische Entomologie.
12. Apidae/Bienen.
Schweiz Rundschau Med (Praxis) 69: 1317-1324, 1980
81. Ruzicka, T., Glück, S.:
Cutaneous histamine levels and histamine
releasability from the skin in atopic
dermatitis and hyper-IgE-syndrome.
Arch Dermatol Res 275: 41-44, 1983

82. Sachs, L.:
Statistische Methoden.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1982
83. Schubert, K.C., Golden, D.B.K., Kagey-Sobotka, A.,
Valentine, M.D., Lichtenstein, L.M.:
Evaluation and treatment of insect sting allergy.
In: New trends in allergy (J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.260-268, (1981)
84. Schubert, K.C., Kagey-Sobotka, A., Kwiterovich, K.,
Graft, D.F., Szklo, M., Lichtenstein, L.M.,
Valentine, M.D.:
A comparison of venom treatment and no treatment
in insect-allergic children.
J Allergy Clin Immunol (Suppl.) 69: 124, 1982
85. Schubert, K.C., Lichtenstein, L.M., Kagey-Sobotka, A.,
Szklo, M., Kwiterovich, K.A., Valentine, M.D.:
An epidemiologic study of insect allergy in
children. 1. Characteristics of the disease.
J Pediatr 100: 546-551, 1982
86. Schwartz, H.J., Kahn, B.:
Hymenoptera sensitivity.
II. The role of atopy in the development of
clinical hypersensitivity.
J Allergy 45: 87-91, 1970
87. Settignano, G.A.:
Prevalence of bee sting allergy in 4992 boy scouts.
Acta Allergol 25: 286-291, 1970
88. Settignano, G.A., Chafee, F.H., Klein, D.E., Boyd, H.B.,
Sturam, J.H., Freye, H.B.:
Anaphylactic reactions to hymenoptera stings
in asthmatic patients.
Clin Allergy 10: 659-665, 1980
89. Settignano, G.A., Klein, D.E., Boyd, G.K.:
Relationship of atopy and anaphylactic
sensitization: A bee sting allergy model.
Clin Allergy 8: 259-265, 1978
90. Settignano, G.A., Newstead, G.J., Boyd, G.K.:
Frequency of hymenoptera allergy in an atopic
and normal population.
J Allergy Clin Immunol 50: 146-150, 1972
91. Small, P., Barrett, D., Biskin, N.:
Venom immunotherapy - a critical evaluation
of in vitro techniques.
Ann Allergy 50: 256-259, 1983

92. Sonak, R.:
Histaminfreisetzung aus sensibilisierten
Zellen. Ein Beitrag zur Klärung der Pathogenese
allergischer Reaktionen.
Habilitationsschrift, Münster, 1981
93. Sonak, R.:
In vitro sensitization of rat mast cells by
human serum IgE tested by histamine release.
In: New trends in allergy (J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.46-49, (1981)
94. Sullivan, T.J., Parker, K.L., Eisen, S.A., Parker, C.W.:
Modulation of cyclic AMP in purified rat mast cells.
II. Studies on the relationship between intra-
cellular cyclic AMP concentration and histamine
release.
J Immunol 114: 1480-1485, 1975
95. Szentivanyi, A.:
The beta-adrenergic theory of the atopic
abnormality in asthma.
J Allergy 42: 203-211, 1968
96. Urbanek, R.:
Insektenstich-Allergie.
Mschr Kinderheilk 128: 16-20, 1980
97. Urbanek, R., Karitzky, D., Forster, J.:
Die diagnostischen und therapeutischen Probleme
der Insektenstichallergie.
Z Hautkr 54: 295-300, 1979
98. Valentine, M.D.:
Insect venom allergy: Diagnosis and treatment.
J Allergy Clin Immunol 73: 299-304, 1984
99. Venencie, P.Y., Lebel, B., Saurat, J.H.:
Histamine release in atopic dermatitis of
childhood.
In: New trends in allergy (J.Ring, G.Burg, eds.),
Springer, Berlin, S.224-230, (1981)
100. Verhaegen, H., De Cock, W., De Gree, J.:
Histamine receptor bearing peripheral
T-lymphocytes in patients with allergies.
J Allergy Clin Immunol 59: 266-268, 1977
101. Wahn, U.:
Möglichkeiten und Grenzen der allergen-
induzierten Histaminfreisetzung aus Leukozyten
als In-vitro-Technik für die Allergologie.
Allergologie 3: 364-368, 1980

102. Wahn, H.U.:
Wertigkeit der Histaminfreisetzung aus
Leukozyten.
RAST 3 Berichtsband, 118-119, 1981
Grosse Verlag, Berlin
103. Weck, A.L.de:
Allergische Reaktionen vom Soforttyp:
Wechselwirkungen zwischen Mediatoren und Zellen.
Schweiz med Wschr 110: 175-179, 1980
104. Weck, A.L.de:
HLA and allergy.
Monogr Allergy 11: 3-18, 1980
105. Wegner, F., Hockamp, R., Rutschke, A., Becker, B.,
Reinhardt, D.:
Superiority of the histamine release test
above case history, Prick test, and radio-
allergosorbent test in predicting bronchial
reagibility to the house dust mite in
asthmatic children.
Klin Wschr 61: 43-47, 1983
106. Wittig, H.J., Beloit, J., De Fillippi, J., Royal, G.:
Age-related serum immunoglobulin E levels in
healthy subjects and in patients with
allergic disease.
J Allergy Clin Immunol 66: 305-313, 1980
108. Yamamoto, S., Greaves, M.W., Fairley, V.M.:
Cyclic AMP-induced inhibition of IgE-mediated
hypersensitivity in human skin.
Immunology 24: 77-83, 1973
109. Yocum, M.W., Johnstone, D.E., Condemi, J.J.:
Leucocyte histamine release in hymenoptera-
allergic patients.
J Allergy Clin Immunol 52: 265-277, 1973
107. Zetterström, O., Johansson S.G.O.:
IgE concentrations measured by PRIST^R
in serum of healthy adults and in patients
with respiratory allergy. A diagnostic
approach.
Allergy 36: 537-547, 1981

G.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr.Dr. h.c. O. Braun-Falco für die Arbeitsmöglichkeit in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.Dr. J. Ring für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die jederzeit freundliche Beratung.

Herrn Dr. Przybilla danke ich für die wertvollen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Auswertung der Arbeit.

Schließlich bin ich zu Dank verpflichtet auch Frau Sedlmaier für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

H. Lebenslauf

26.Juni 1954 geboren als Tochter des Bundesbahn-
 beamten Helmut Wielgosch und seiner
 Frau Emilie, geb.Ritter
 in Günzburg a.d.Donau

1960 - 1965 Volksschule in Offingen

1965 - 1968 Gymnasium Günzburg

1968 - 1971 Berufsschule und Schwesternvorschule
 in Günzburg

1971 - 1974 Schwesternschule im Nervenkrankenhaus
 Günzburg

Juli 1974 Staatsexamen als Krankenschwester

1974 - 1975 Interner Intensivpflegekurs im
 Kreiskrankenhaus Ludwigsburg

1975 - 1977 Abendrealschule in Ludwigsburg
 (1974 - 1976 Berufstätigkeit als
 Krankenschwester im Kreiskrankenhaus
 Ludwigsburg)

1977 - 1979 Hessenkolleg Wiesbaden

Dez. 1979 Abitur
 (Januar bis März 1980 Berufstätigkeit als
 Krankenschwester im Städt.Krankenhaus
 Schwabing)

SS 1980 Beginn des Studiums der Humanmedizin
 an der Ludwig-Maximilians-Universität
 München

1982 Ärztliche Vorprüfung

1983 1.Ärztliche Prüfung

1985 2.Ärztliche Prüfung

1986 3.Ärztliche Prüfung

